

THÈSE DE DOCTORAT D'ETAT ES-SCIENCES PHYSIQUES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Alain CALVET

Ingénieur E.N.S.I.C.

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse:

**Influence de Substituants situés à moyenne distance
sur la cinétique de réactions d'additions**

Soutenue le 29 Septembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. J. LEVISALLES

Président

J. CANTACUZÈNE

M. JOZEFOWICZ

H. FELKIN

} Examineurs

THÈSE DE DOCTORAT D'ETAT ES-SCIENCES PHYSIQUES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Alain CALVET

Ingénieur E.N.S.I.C.

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse:

**Influence de Substituants situés à moyenne distance
sur la cinétique de réactions d'additions**

Soutenue le 29 Septembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. J. LEVISALLES

Président

J. CANTACUZÈNE

M. JOZEFOWICZ

H. FELKIN

} Examineurs

141. 10. 1911
10. 1911
10. 1911

THÈSE DE DOCTORAT DÉTAIL
ES-SCIENCES PHYSIQUES

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

ALAIN CALVET

Président du jury

Président du jury

ES-GRANDE DE DOCTEUR ES-SCIENCES



1911

Influence des substances azotées à moyenne distance
sur la cinétique de réaction d'addition

Examen de la thèse par le jury le 10. 1911

M. CALVET
M. CALVET
M. CALVET
M. CALVET
M. CALVET

A mes parents,

A ma famille.

A Francine

et

Stéphanie,

en témoignage d'affection.

A Monsieur le Professeur LEVISALLES,

Je lui dois le sujet de ce travail et, au-delà ma formation de chercheur. Je le remercie vivement pour les conseils et les encouragements qu'il m'a prodigués durant ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur JOZEFOWICZ,

Il m'a accueilli dans son laboratoire et enseigné les techniques électrochimiques nécessaires à ce travail. Durant deux ans, il m'a apporté conseils et encouragements.

Je lui dois beaucoup et je le remercie très sincèrement.

Je tiens à remercier,

Monsieur le Professeur CANTACUZENE,

Monsieur FELKIN, Directeur de Recherche au CNRS,

pour avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail a été effectué dans les laboratoires de Chimie organique de l'Université de Nancy de 1966 à 1970 et de l'Université de Paris VI en 1971.

Je tiens à remercier :

- Monsieur le Docteur J.L. DEBIONNE pour l'aide qu'il m'a apportée.
- Monsieur le Docteur L. HAMON pour les fructueuses discussions que j'ai eues avec lui.
- Messieurs P. BOURGUIGNON et M. EPHRITIKHINE pour avoir effectué une partie des mesures spectrales.
- Monsieur B. REIBEL pour la préparation de certains produits de départ.
- Madame M. CHAUVIN pour l'aide efficace qu'elle a apportée à la fin de ce travail.
- Madame O. FOUCAUT pour la mise au point d'un programme de calcul.
- Mademoiselle F. BEGAUX pour la réalisation de cette thèse à partir d'un bien mauvais manuscrit.

Et enfin, tous mes camarades des laboratoires des Professeurs LEVISALLES et JOZEFOWICZ pour l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignée.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Avant-Propos	1
<u>Ière partie</u> : Réduction de céto-3 stéroïdes.	
Chapitre I - Généralités	3
Données stéréochimiques	3
Données cinétiques	7
Importance de l'hydrure	9
Chapitre II- Description de la méthode utilisée	12
Chapitre III-Résultats	14
Chapitre IV- Discussion	17
Bibliographie	26
Addenda..	28bis
 <u>IIème partie</u> : Bromation d'acétates d'énols.	
Chapitre I - Généralités	29
Chapitre II- Méthode utilisée	33
1 - Electrochimie dans le méthanol	33
a - échelle de pH	34
b - domaine d'électroactivité	35
2 - Milieu utilisé	35
3 - Comportement du système brome/bromure	36
a - rapidité du système	36
b - ampérométrie du brome	37
4 - Méthode cinétique utilisée	39

.../...

Chapitre III - Résultats.	
1 - Bromation d'acétates d'énols	40
a - Préparation des acétates d'énols	40
b - Résultats cinétiques	40
c - Stéréochimie de la réaction	41
2 - Bromation d'éthers d'énols	43
a - Préparation des éthers d'énols	43
b - Résultats cinétiques	44
c - Stéréochimie de la réaction	45
Chapitre IV - Etude du cas de 1'acétoxy-3 cholestène-2.	
1 - Paramètres thermodynamiques	48
2 - Effet de bromure	48
a - cas du cholestène-2	48
b - cas de 1'acétoxy-3 cholestène-2	49
Chapitre V - Discussion.	52
1 - Mécanisme de la réaction	52
2 - Effet de substituant	56
Bibliographie	64
Conclusion	66
Annexe I	67
Annexe II	72
Partie expérimentale	74
Bibliographie	104

AVANT-PROPOS

Depuis plusieurs années, un des principaux pôles d'intérêt du laboratoire, a été l'étude de la stéréospécificité de certaines réactions des cétones. Un nombre important de céto-3-stéroïdes ont été examinés et l'on a pu ainsi mettre en évidence l'influence de substituants moyennement éloignés sur la stéréochimie de la bromation des cétones, et de leurs acétates d'énols (1). Parallèlement, l'influence de ces substituants sur la stéréochimie de la réduction des cétones a été étudiée.

Le fait de choisir un céto-3-stéroïde comme substrat présente l'avantage de pouvoir opérer sur un système rigide dans lequel la position du substituant par rapport au site réactionnel est parfaitement définie.

Les résultats obtenus permettent de comparer les divers groupes entre eux, mais malheureusement d'une manière uniquement qualitative. Le besoin de réaliser une comparaison quantitative est à l'origine de ce travail. Pour cela, nous avons mesuré les vitesses absolues de réduction et de bromation d'une série de cétones. Le composé de référence choisi est la 5 α -cholestanone-3. Les groupes méthyle, fluoro, chloro et cyano ont été fixés à la position 5 du cycle stéroïde. D'autre part, l'androstanone et l'estranone ont été également examinées, ce qui permet d'étudier l'influence du méthyle 19.

Ce travail est donc divisé en deux parties:

la première est consacrée à l'étude des effets de substituants sur la réduction des cétones citées plus haut, et comporte quatre chapitres:

- Généralités sur la réduction des cétones par les hydrures.
- Description de la méthode utilisée pour les mesures cinétiques.
- Exposé des résultats.
- Discussion.

La seconde partie est consacrée à une étude analogue relative à la bromation des acétates d'énols et, dans trois cas des éthers d'énols de ces mêmes cétones à laquelle s'ajoutera une étude particulière du cas de l'acétoxy-3- Δ^2 cholestène. Elle comportera cinq chapitres :

- Généralités sur l'halogénéation des cétones.
- Méthode de mesure mise en oeuvre.
- Exposé des résultats relatifs aux effets de substituants.
- Etude du cas de l'acétoxy-3- Δ^2 cholestène.
- Discussion.

Une conclusion résumera enfin les principaux résultats obtenus.

Chapitre I - Généralités.

Le mécanisme détaillé de la réduction des cétones par les hydrures complexes demeure l'un des sujets les plus controversés de la Chimie organique. La réaction est d'ordre global deux, un par rapport à la cétone et un par rapport à l'hydrure, l'étape déterminante étant le transfert d'un ion hydrure de l'anion complexe vers l'atome de carbone du carbonyle (2,3,4). La principale inconnue concerne la forme de l'état de transition. Est-il dans une hybridation sp_2 ou sp_3 ? Les résultats publiés à ce jour ne permettent pas de trancher la question avec certitude.

Données stéréochimiques.

La réduction d'une cyclohexanone peut conduire à deux alcools: celui dont l'hydroxyle est axial et celui dont l'hydroxyle est équatorial. Ce dernier est généralement le plus stable. Pour un cyclohexanol non substitué, la différence d'énergie entre les deux formes est évaluée à environ 0,7 kilocalorie/mole (5). Cette valeur est évidemment modifiée par la présence d'autres substituants que l'hydroxyle sur le cyclohexane.

Le rendement en chacun des épimères obtenus lors de la réduction d'une cyclohexanone, varie avec la méthode de réduction utilisée. La réduction par un métal passe par la formation d'un radical-anion (fig. 2) dans lequel le carbonyle a atteint la configuration tétraédrique (6). L'atome d'oxygène est bien plus encombrant que la paire d'électrons libres et l'état de transition adopte rapidement la configuration dans laquelle les interactions stériques sont moindres (7). La réduction conduira donc principalement à l'alcool le plus stable. Il existe quelques contre-exemples, (8), mais cette règle est pratiquement toujours respectée.

Dans le domaine des stéroïdes une comparaison des compositions en alcools axiaux et équatoriaux des produits de réduction par le sodium dans l'alcool et par un hydrure fait apparaître des similitudes et des différences (Tableau 1); ce qui conduisit DAUBEN et ses collaborateurs (9) à postuler que la stéréochimie observée résultait de l'opposition de deux facteurs.

Les cétones stériquement non encombrées conduisent à un produit très proche de la composition à l'équilibre. Ceci implique que les facteurs influent sur la stabilité relative des alcools, influent également sur les niveaux d'énergie des états de transition respectifs, c'est-à-dire que les états de transition sont proches des produits. DAUBEN (9) proposa pour désigner ce facteur le terme de "Product Development control", que nous traduirons par régulation post-transitoire.

Position du carbonyle	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₆	C ₇	C ₁₁	C ₁₂
Na dans l'alcool OH équatorial %	65	90	90	90	90	100	90	20-45
NaBH ₄ LiAlH ₄ OH équatorial %	35	42-18	90	8	5	27	~0	40

Tableau 1 (10) - Pourcentages d'alcools équatoriaux obtenus lors de la réduction de céto stéroïdes.

Le produit le moins stable prédomine au contraire, lorsque l'approche du réducteur selon la direction quasi-axiale est gênée par un groupe méthyle angulaire axial. Le meilleur exemple en est donné par la formation exclusive de l'alcool axial lors de la réduction d'un céto-11-stéroïde (11), dans lequel les deux groupes méthyle 18 et 19 gênent l'approche de l'anion complexe. DAUBEN désigna ce facteur sous le vocable de "Steric approach control". Nous emploierons régulation pré-transitoire. Lorsqu'il régit la réaction l'état de transition est proche du substrat, c'est-à-dire que le passage progressif de l'hybridation sp₂ à l'hybridation sp₃ n'en est encore qu'à son début.

Il peut arriver que la proportion d'alcool stable obtenue soit supérieure à celle de l'équilibre thermodynamique (12); ceci s'explique par le fait que le produit de la réduction n'est pas l'alcool mais l'aluminate, $-O-Al\frac{1}{2}$ ou le borate $-O-B\frac{1}{2}$ bien plus encombrant et constitue un argument en faveur de la régulation post-transitoire. La cyclohexanone est réduite 2^e fois plus vite que la cyclopentanone. L'explication de ce rapport élevé s'appuie sur le concept de la ~~tension~~ interne ("I strain") et implique également que l'état de transition soit plutôt sp_3 .

Un autre argument en faveur de la régulation post-transitoire a été apporté par COMBE et HENBEST (13) qui, dans divers solvants ont comparé les réductions des méthyl-4 et chloro-4 cyclohexanones. La chloro-4-cyclohexanone conduit à une proportion en alcool axial (alcool cis) étonnamment élevée (52 à 63% suivant le solvant) par rapport à celle obtenue à partir de la méthyl-4-cyclohexanone (11 à 18%). Ces auteurs interprètent ce résultat en termes électrostatiques. (Fig. 3). Dans un état de transition sp_3 le transfert d'hydrure est quasi total et l'atome d'oxygène porte donc une charge négative. La conformation cis est stabilisée par la distance minimum entre les atomes $C_4\delta^+$ et $O\delta^-$. KWART et TAKESHITA (14) sont arrivés à des conclusions analogues. Ces auteurs, examinant la cinétique et la stéréochimie de la réduction de cyclohexanones substituées en position 4, ont mis en évidence un double effet de substituant. D'une part, un substituant électronégatif accélère la réduction, d'autre part la proportion d'alcool cis augmente avec l'électronégativité du substituant. L'effet inductif pourrait suffire à rendre compte de l'accroissement de la réactivité, mais seule une transmission de l'effet polaire à travers l'espace et non pas le long ~~des~~ liaisons σ comme l'effet inductif peut expliquer la variation de la stéréochimie. KWART (11) interprète alors ces résultats à partir d'un état de transition proche du produit.

Il est cependant possible d'élever des objections à ces raisonnements. Selon KIRK (15), la chloro-4-cyclohexanone existe principalement dans la conformation où le chlore est axial, l'alcool équatorial qui se forme à partir de ce substrat est alors cis. D.M.S. WHEELER et M.M. WHEELER (16) puis ELIEL et SENDA (17) se fondent sur le postulat de HAMMOND (18). La réduction des cétones par le borohydrure est fortement exothermique. (ΔH° -128,2 kilo/calorie/mole pour l'acétone (19)) et de faible d'énergie d'activation ($\Delta H^\ddagger$ = 7,6 kilo/calorie/mole (20)). L'énergie d'activation de la réduction par l'alumino hydrure est vraisemblablement plus faible encore, aucun résultat cinétique n'a été publié à ce jour, la réaction étant trop rapide. Selon le postulat de HAMMOND (18) l'état de transition d'une réaction aussi exothermique et d'aussi faible énergie d'activation doit être plus proche du substrat que du produit et il n'existe aucune raison de penser que les stabilités relatives des alcools épimères se reflètent dans les états de transition à fort caractère sp_2 y conduisant.

ELIEL (17) remarque également que dans le tétrahydrofuranne la position de l'équilibre des alcoxydes d'aluminium des tertio-butyl 4 cyclo hexanols est sensiblement inférieure (82/18) à celle des alcools libres (88,5/11,5) (21), dans le même solvant, ce qui va à l'encontre du premier argument cité en faveur d'une régulation post-transitoire de la réaction.

Plusieurs autres auteurs contestent la possibilité d'intervention d'une telle régulation. RICHER (22) pense comme KIRK (14) que la régulation pré-transitoire suffit à expliquer les résultats observés. KAMERNITSKY et AKHREM (23) invoquent les interactions dipole-dipole.

Enfin, plusieurs modèles géométriques de l'état de transition ont été proposés. Citons ceux de KARABATSOS (24), de MATHIEU (25) et tout récemment celui de MASIPURI (26). Tous s'appuient sur un état de transition proche du substrat, et examinent les divers interactions possibles sur des représentations de type NEWMANN. Le modèle le plus généralement admis reste cependant celui proposé par FELKIN et coll. (27). Ces derniers proposent un état de transition proche du substrat et dans lequel interviennent (fig.4) :

- les éventuels effets polaires et
- soit la tension de torsion (Pitzer Strain) introduite par la création d'une liaison partielle éclipsée avec un substituant axial en C_2' (fig. 4a),
- soit la compression stérique entre le groupement approchant et le substituant axial en C_3 (fig. 4b).

Il apparaît donc que les données concernant la stéréochimie sont insuffisantes pour conclure en faveur de l'un ou l'autre des deux types de mécanismes possibles.

Données cinétiques.

Les données cinétiques dont on dispose n'éclairent pas davantage la question.

KLEIN, DUNKELBLUM, ELIEL et SENDA (28) ont mesuré les vitesses absolues de réduction d'une série de cyclohexanones diversement substituées, par l'hydruure de tritertiobutyloxyaluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane (Tableau 2). Dans ce tableau, le symbole k_a (k_e) est relatif à la constante de vitesse de la réduction lorsque l'hydruure approche du carbonyle selon une direction quasi axiale (équatoriale) et conduit ainsi à un alcool équatorial (axial).

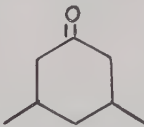
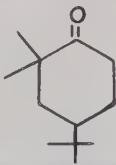
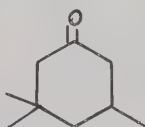
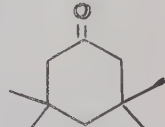
					
k_e	7,8	6,6	4,9	4,5	3,1
k_a	76,2	52,5	50,3	0,54	

Tableau 2 - Réduction de cyclohexanone par l'hydruure de tritertiobutyloxyaluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane (28),
k en l/mole/min.

Les rapports des k_g entre I (ou II) et IV, et entre IV et V sont en faveur d'une régulation post-transitoire. Le rapport des k_g entre II et IV s'explique par une régulation pré-transitoire. Il faut cependant être prudent car on n'est pas certain de la rigidité conformationnelle des cétones étudiées.

ELIEL et SENDA (17) ont réalisé avec les mêmes substrats une étude des vitesses relatives de réduction par plusieurs hydrures dans le même solvant en opérant dans des conditions compétitives. Ils concluent à l'insuffisance de la régulation post-transitoire, mais la réserve sur la mobilité conformationnelle des cétones demeure.

Pour des cétones stéroïdes les seuls résultats disponibles sont dûs à O.H. WHEELER et MATEOS (29,30). Ils sont rassemblés dans le Tableau 3 et appellent les commentaires suivants :

Position de l'hydroxyle	3 β _{eq}	6 β _{ax}	7 α _{ax}	3 α _{ax}	7 β _{eq}	12 β _{eq}	12 α _{ax}	6 α _{eq}	11 β _{ax}
Vitesse relative de formation	1,0	0,63	0,22	0,11	0,09	0,08	0,04	0,03	0,0014
$\Delta(\Delta G^\ddagger)$ (a) Kcal/mole	-	0,3	1	1,3	1,4	1,5	2,0	2,1	3,9

Tableau 3 - Réduction de céto-stéroïdes par NaBH_4 dans l'isopropanol à 25°C.

(a) Différence apparente d'énergie libre d'activation avec la formation de l'alcool 3 β .

a - La faible différence entre les vitesses de formation des alcools 3 β (eq) et 6 β (ax) est difficile à concilier avec un état de transition sp_3 dans lequel l'interaction $\text{O} \cdots \text{B} \cdots 6\beta - \text{Me}$ 19 serait nettement supérieure à 2 kilo/calorie/mole. (Une interaction 1.3 diaxiale entre un groupe méthyle et un groupe hydroxyle est comprise entre 2 et 2,4 kilo/calorie/mole (30)).

b - La séquence $6ax > 7ax > 3ax$ ne correspond ni à la compression stérique dans le produit ($3ax < 7ax < 6ax$) ni à l'empêchement à l'approche équatoriale du réactif ($3ax < 6ax < 7ax$).

Ici encore, il n'est pas possible de conclure avec certitude.

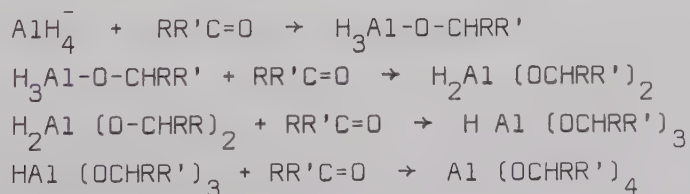
Notons encore la proposition de KAMERNITSKY et AKHREM (23) qui, après examen d'un grand nombre de résultats, concluent que les vitesses de réduction ne peuvent sans doute pas s'interpréter en termes d'énergie d'activation car dans l'équation d'ARRHENIUS :

$$k = \alpha \exp [-E/RT]$$

le facteur de probabilité α dépend de quantités non thermodynamiques telles que la fréquence des collisions, la forme des molécules, l'orientation relative des réactifs. Ces auteurs suggèrent que la vitesse de la réaction dépend plus de ces facteurs qui sont difficilement contrôlables que des variations des énergies d'activation.

Importance de l'hydrure.

De nombreux hydrures ont été utilisés et ils ne conduisent pas aux mêmes résultats, tant sur le plan vitesse de réaction qu'au point de vue stéréochimique. Il semble préférable, lors d'une étude cinétique, de choisir un hydrure ne comportant qu'un seul atome d'hydrogène ce qui permet d'avoir toujours affaire au même réactif. La réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium comporte en effet quatre étapes :



Chaque étape est plus lente que celle qui la précède, aussi observe-t-on l'effet global de la réduction sans pouvoir attribuer à chaque agent réducteur son effet particulier.

Un second problème apparaît si l'on compare les stéréochimies obtenues lors de la réduction d'une même cétone par divers hydrures. Le tritertio-butyloxy-aluminohydrure de lithium donne des résultats voisins de ceux fournis par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Le tableau 4, où sont rassemblés quelques résultats obtenus par BROWN et DECK (31) illustre bien cette remarque.

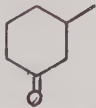
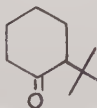
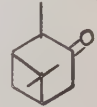
						
LiAlH_4	77%	75%	42%	89%	8%	11%
$\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$	56%	31%	36%	88%	1%	2%
$\text{LiAl(OtBu)}_3\text{H}$	72%	70%	46%	93%	7%	16%
	Pourcentage de produit trans			Pourcentage de produit endo		

Tableau 4 - Stéréochimie obtenue selon l'hydrure.

La même observation a été faite par ELIEL et HAUBENSTOCK (32) lors de la réduction de la dihydroisophorone. Ces derniers attribuent le phénomène aux dismutations successives plus ou moins rapides des alcoxyhydrures intermédiaires.

Récemment, ASHBY, SEVENAIR et DOBBS (33) ont réfuté cette interprétation après avoir étudié l'absorption dans l'infrarouge de solution de LiAl(OtBu)_3 et de $\text{Al(OtBu)}_2\text{H}$. Selon ces auteurs l'anomalie observée est imputable au fait que les molécules d'hydrures sont associées. Dans le THF, le coefficient d'association de $\text{Li(OMe)}_3\text{AlH}$ croît régulièrement en fonction de la concentration. Celui de LiAlH_4 également mais moins rapidement. $\text{LiAl(OtBu)}_3\text{H}$ par contre n'est pas associé, ce qui explique qu'il fournit un pourcentage élevé en produit le plus stable.

Ces coefficients d'association varient probablement d'un milieu à l'autre, de même que la solvation des réactifs. Ceci explique que lorsque l'on change de solvant on observe des variations de la réactivité (34) et de la stéréospécificité (13,17,35).

Nous avons choisi d'utiliser le ~~tri~~tert-butoxyalumino-hydrure de lithium dans le tétrahydrofuranne pour notre étude, car le travail de ASHBY (33) nous donne l'assurance de connaître le réactif effectivement utilisé. D'autre part, le volume important de cet hydrure diminue sa réactivité, ce qui permet de suivre la réaction. C'est d'ailleurs le seul hydrure mixte de lithium et d'aluminium qui ait été utilisé pour des mesures cinétiques.

Chapitre II - Description de la méthode utilisée.

Pour suivre l'évolution d'une réduction en fonction du temps, il est possible et certains l'on fait (34,36), d'effectuer périodiquement le dosage iodométrique de l'hydrure, qu'a proposé FELKIN en 1951 (37). Cependant, dès que les vitesses de réaction deviennent élevées, la méthode chimique devient trop lente par rapport à la vitesse de réaction; la plus grande vitesse ainsi mesurée est de l'ordre de 30 l/mole/min (29b). Il est alors préférable d'utiliser une méthode physique indiquant la concentration en cétone en fonction du temps d'une manière continue. C'est ce qu'ont fait KLEIN, DUNKELBLUM, ELIEL et SENDA (28) en suivant l'intensité de la bande $n \rightarrow \pi^*$ de la cétone dans l'ultra-violet.

Il est également possible d'utiliser la dispersion rotatoire. Les cholestanones, androstanone et estranone utilisées présentent en dispersion rotatoire un important effet Cotton positif aux alentours de 310 nanomètres. Les alcools et alcoolates présentent évidemment une courbe monotone et dans ce domaine de longueur d'ondes leur rotation est toujours nettement inférieure au maximum de celle de la cétone (fig. 5).

La mesure en fonction du temps de la rotation du milieu réactionnel à la longueur d'onde correspondant au maximum de la courbe relative à la cétone pure, permet donc par simple interpolation de connaître le degré d'avancement de la réaction et d'en déduire les concentrations instantanées à partir des concentrations initiales. Un calcul simple fournit alors la constante de vitesse.

Cette méthode présente un inconvénient: pour obtenir un résultat suffisamment précis, il est nécessaire d'opérer avec une concentration en cétone au moins égale à 10^{-3} . Or, le temps de réponse de l'appareillage dont nous disposons est très long, il s'écoule environ 15 secondes entre l'interposition de la cuve dans le faisceau et le moment où l'enregistreur fournit une indication valable. Dès que la constante de vitesse dépasse 100 l/mole/min, il est impossible de suivre la réaction avant que l'avancement de celle-ci n'ait atteint la valeur

de 0,5. Ceci n'est pas gênant pour les composés étudiés dans ce travail, mais rend la méthode ~~de~~ inapplicable à des cétones et surtout des hydrures plus réactifs.

Il faut noter que les constantes que nous avons mesurées sont les plus élevées que l'on ait jamais mises en évidence pour ce type de réaction, KLEIN et DUNKELBLUM (27) ayant obtenu des valeurs légèrement inférieures aux nôtres.

Dans l'état actuel des techniques, il ne nous semble pas possible de mesurer des vitesses plus élevées et d'opérer avec LiAlH_4 par exemple. Notre connaissance de la réaction ne pourra être complète que lorsque l'on aura passé cette barrière et que l'on pourra comparer entre elles les vitesses de réduction de tous les hydrures complexes.

Chapitre III - Résultats.

Les cétones que l'on a utilisées étaient déjà toutes connues. Les cétones 100, 400, 500, 600 et 700 sont préparées en quelques étapes à partir du cholestérol 1 (38,39,40,41).

L'androstanone 200 est obtenue à partir de l'hydroxy-3 β androstanone-17 210 par une réaction de WOLFF-KISHNER puis une oxydation selon JONES.

L'estranone est préparée à partir de l'estrane suivant une méthode décrite par FRANCOIS et LEVISALLES (42) puis par DJERASSI et coll. (43).

Les cétones sont réduites dans le tétrahydrofurane en présence d'un excès d'hydrure à 30°C. Le produit brut de la réduction contient l'alcool équatorial, l'alcool axial et éventuellement une petite quantité de cétone n'ayant pas réagi. Ces trois composés sont séparés par chromatographie sur couche mince (CCM) ou sur colonne de silice. Les alcools sont pesés et les pourcentages sont calculés par rapport à la masse alcool équatorial plus alcool axial. Chaque expérience est répétée au moins deux fois.

Quatorze alcools ont ainsi été préparés. La stéréochimie de l'hydroxyle en C₃ est attribuée sur la base des deux principes suivants :

- en chromatographie, l'alcool le plus polaire est l'alcool équatorial. (Les cyano-5 α -cholestanols-3 font exception à cette règle).
- en résonance magnétique nucléaire (RMN), le massif correspondant au proton en C₃ de l'alcool équatorial (OH 3 β) est plus large ($\Gamma \approx 25$ hertz) que le massif correspondant au proton en C₃ de l'alcool axial ($\Gamma=10$ hertz).

Neuf de ces alcools étaient déjà connus. Nous décrivons les cinq autres. Il s'agit des estranols 3 α et 3 β 301 et 302, des méthyl-5 α -cholestanols 3 α et 3 β 401 et 402, et du chloro-5 α -cholestanols-3 α 602.

Le méthyl-5 α cholestanol-~~3 β~~ 401 a en outre été préparé par réduction de la cétone 400 par le sodium dans l'éthanol absolu. Par chromatographie sur colonne, on sépare 96% d'alcool équatorial (OH 3 β) et 4% d'alcool axial (OH 3 α).

La distribution des épimères dans la réduction des cétones par le tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium est indiquée dans le Tableau 5. Nous y avons également reporté quelques pourcentages obtenus par d'autres auteurs utilisant des hydrures moins volumineux.

	% OH _{eq.}	autres travaux	Réf.
Cholestanone-3 <u>100</u>	91	90 LiAlH ₄	44
		96 -	45
Androstanone-3 <u>200</u>	92		
Estranone-3 <u>300</u>	76		
Méthyl-5α cholestanone-3 <u>400</u>	17	42 LiAlH ₄	46
Fluoro-5α cholestanone-3 <u>500</u>		18 NaBH ₄	46
Fluoro-5α cholestanone-3 <u>500</u>	45	56 LiBH ₄	40a
Chloro-5α cholestanone-3 <u>600</u>	50	44 LiBH ₄	47
Cyano-5α cholestanone-3 <u>700</u>	11,5	35 NaBH ₄	48

Tableau 5 - Stéréochimie observée lors de la réduction des cétones 100 à 700 par L.A.T.B.H.

Comparaison avec d'autres hydrures (49).

La stéréochimie de la réduction étant déterminée, nous avons mesuré les vitesses absolues de réduction pour chacune des sept cétones, par la méthode décrite dans le chapitre précédent. Chaque cinétique a été répétée plusieurs fois. La constante que nous indiquons est la moyenne des constantes obtenues lors des diverses expériences.

Chaque constante globale obtenue est décomposée en constante relative à l'attaque du carbonyle par la face supérieure (face β) que nous notons k_{β} et constante relative à l'attaque par la face inférieure (face α, k_{α}). Dans cette notation (fig. 6), la constante k_{β} (resp. k_{α}) correspond à la formation de l'alcool α, axial (resp. β, équatorial).

Le Tableau 6 indique successivement la valeur moyenne obtenue pour k global, l'écart type sur cette moyenne, la valeur relative de cet écart à la moyenne exprimée en pourcentage, la constante k_{α} et la constante k_{β} .

	k (a)	σ	k_{α} (a)	k_{β} (a)
Cholestanone <u>100</u>	96,5	3,7 3,9%	86,8	8,7
Androstanone <u>200</u>	94,2	7,1 7,5%	86,7	7,5
Estranone <u>300</u>	116,6	6,1 5,3%	88,6	28,0
Méthyl-5 α cholestanone <u>400</u>	0,640	0,0193,0%	0,110	0,530
Fluoro-5 α cholestanone <u>500</u>	2,59	0,20 7,8%	1,16	1,43
Chloro-5 α cholestanone <u>600</u>	0,534	0,0132,5%	0,244	0,270
Cyano-5 α cholestanone <u>700</u>	15,2	1,03 6,8%	1,75	13,5

Tableau 6 - Influence de divers substituants sur la vitesse de réduction de céto-3-stéroïdes par LATBH dans le THF. 30°C.

a - k est exprimé en litre/mole min.

$$b - \sigma = \sqrt{\frac{\sum \epsilon^2}{n(n-1)}}$$

Il apparaît que les résultats obtenus pour k s'étalent sur plus de deux puissances de dix, les domaines d'incertitude n'ayant aucune valeur commune sauf pour la cholestanone et l'androstanone.

Chapitre IV - Discussion.

La figure 7 représente les cétones étudiées avec sur chaque face la vitesse absolue d'attaque de l'hydrure. Le tableau 7 indique la valeur relative de la constante de vitesse, pour chaque face de chacune cétone, par rapport à celle obtenue pour la face correspondante de la cholestanone 100. Il indique en outre dans chaque cas la différence apparente d'énergie libre d'activation avec la réduction conduisant au cholestanol correspondant.

Cétone	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	<u>400</u>	<u>500</u>	<u>600</u>	<u>700</u>
$100 \frac{k_{\alpha}}{k_{\alpha} \frac{100}{100}} \quad (a)$	$100_{(b)}$	100	100	0,126	1,33	0,304	200
$\Delta(\Delta F^+) \quad (c)$	-	-	-	4,0	2,6	3,5	2,4
$100 \frac{k_{\beta}}{k_{\beta} \frac{100}{100}} \quad (a)$	$100_{(d)}$	100	342	6,46	17,4	3,30	165
$\Delta(\Delta F^+) \quad (c)$	-	-	-0,7	1,7	1,1	2,01	-0,3

Tableau 7 - Vitesses relatives d'attaque de LATBH sur chacune des faces.

a - $k_{\alpha} \frac{100}{100}$ ($k_{\beta} \frac{100}{100}$) Vitesse d'attaque de la face α (β) de la cholestanone 100.

b - La valeur 1 est affectée à la moyenne des vitesses α pour les cétones 100, 200 et 300 .

c - Différence d'énergie libre d'activation par rapport à la face α (β) de la cholestanone.

d - La valeur 1 est affectée à la moyenne des vitesses β pour les cétones 100 et 200.

Examinons d'abord le cas des cétones 100, 200, 300 et 400 pour lesquelles il n'intervient pas d'effet polaire.

La cholestanone 100 et l'androstanone 200 diffèrent par l'absence de chaîne latérale en C₁₇ sur cette dernière. Les valeurs obtenues sont identiques dans la limite des erreurs expérimentales, ce qui signifie que la chaîne latérale n'exerce pas d'effet à longue distance sur la réactivité du carbonyle en C₃. Ce résultat méritait d'être vérifié car plusieurs auteurs ont mis en évidence de tels effets. MATHIEU, LEGRAND et VALLS (50) ont montré qu'un substituant en C₃ a une influence sur la vitesse de solvolysé de tosyloxy-17 β stéroïdes. BARTON et coll. (51, 52) ont mesuré la vitesse de condensation du benzaldéhyde sur un grand nombre de céto-3-stéroïdes. Les vitesses atteignent suivant les substrats des valeurs relatives de 1 à 40. Une légère modification de la chaîne latérale du stéroïde modifie la vitesse de réaction. SCHWARZ, HERMANECK et TROJANECK (53) ont mis en évidence des effets du même type sur la vitesse de réaction de Δ^5 stéroïdes avec le brome.

On pouvait donc a priori craindre que la vitesse de réaction soit affectée par l'absence de chaîne latérale. Nos résultats montrent que s'il y a une modification, celle-ci est négligeable et ceci nous permet d'étudier l'influence du méthyle 19 en comparant la cholestanone 400 et l'estranone 300.

L'effet de ce groupe sur la vitesse d'attaque du carbonyle par la face inférieure est nul. L'attaque par la face supérieure par contre est ralentie par la présence du substituant. On observe une différence d'énergie libre d'activation de 0,7 kilo cal/mole. Cette différence peut être attribuée à une interaction stérique entre les groupes tertibutyle de l'hydrure et le méthyle 19.

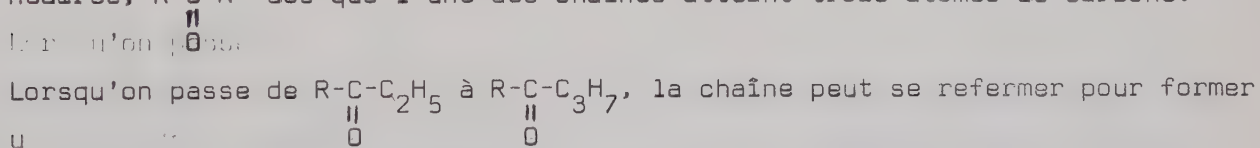
La différence de réactivité entre la cholestanone 100 et la méthyl-5 α cholestanone 400 est bien plus nette; le groupe méthyle, qui encombre la face inférieure, gêne considérablement l'approche de l'hydrure. On trouve que l'interaction méthyle-hydrure est égale à 4 kilo calorie/mole.

L'examen des vitesses obtenues sur les faces supérieures est bien plus intéressant. Dans une situation analogue et dans les mêmes conditions expérimentales KLEIN et DUNKELBLUM (28) avaient trouvé les résultats suivants (fig.8):

Diméthyl 3-5 cyclohexanone	$k_{\alpha}=52,5$ litre/mole min.	$k_{\beta}=6,6$ litre/mole min.
Triméthyl 3-3-5 cyclohexanone	$k_{\alpha}=0,54$ " " "	$k_{\beta}=4,5$ " " "
Tetraméthyl 3-3-5-5 cyclohexanone	$k_{\alpha}=0$ " " "	$k_{\beta}=3,1$ " " "

Ceci correspond à une valeur de 2,7 kilo calorie/mole (au lieu de 4) pour l'attaque de la face encombrée par un méthyle axial en position 3 par rapport au carbonyle et 0,25 (au lieu de 1,7) pour l'autre face. Les écarts sont donc importants mais il faut remarquer que les cétones étudiées par KLEIN ne possèdent pas la rigidité conformationnelle de la cholestanone et que cela peut fausser les résultats.

D'autre part, GENESTE, LAMATY et VIDAL (54) ont mis en évidence une diminution de la vitesse de réduction des cétones aliphatiques linéaires, $R-C-R'$ dès que l'une des chaînes atteint trois atomes de carbone. En effet, on a :



Évaluons alors la différence qui existerait entre les états de transition, s'ils étaient sp_3 , conduisant aux cholestanol-3 α et au méthyl-5 α cholestanol 3 α . L'interaction entre un hydroxyle axial en C₃ et un méthyl axial en C₅ est évaluée à 2,3 kilo calorie/mole (5). Il est difficile d'estimer le volume effectif de l'oxygène portant une charge négative, mais il n'est sans

Évaluons alors la différence qui existerait entre les états de transition, s'ils étaient sp_3 , conduisant aux cholestanol-3 α et au méthyl-5 α cholestanol 3 α . L'interaction entre un hydroxyle axial en C₃ et un méthyl axial en C₅ est évaluée à 2,3 kilo calorie/mole (5). Il est difficile d'estimer le volume effectif de l'oxygène portant une charge négative, mais il n'est sans

doute pas très différent de celui de l'hydroxyle. La différence d'énergie libre d'activation devrait donc valoir :

$$2,3 + 0,35 - 0,7 = 1,95 \text{ kilo cal/mole.}$$

Des états de transition sp_2 ne donneraient pas lieu aux interactions diaxiales, et la différence d'énergie libre d'activation y serait donc nulle.

La valeur de 1,7 kilo cal/mole que nous trouvons, proche des 1,95 kilo calorie/mole théorique, indique que l'état de transition est plus proche des produits que du substrat.

Comparons maintenant les attaques des faces supérieures de l'estranone 300 et de la méthyl-5 α cholestanone 400. La différence d'énergie libre d'activation observée est de 2,4 kilo calorie/mole, qui se répartissent en 1,7 pour l'interaction entre l'oxygène qui va donner l'hydroxyde axial et le méthyle axial en C_5 et 0,7 pour l'interaction entre l'hydrure et le méthyle axial en C_{10} . En d'autres termes, on observe à la fois une régulation post-transitoire et une régulation pré-transitoire, mais l'état de transition n'en n'est pas moins plus proche du produit que du substrat.

Le cas des cétones polaires est plus délicat à interpréter; outre l'effet stérique, il faut alors tenir compte de l'effet inductif se propageant le long des liaisons σ et de l'effet dipolaire se propageant à travers l'espace (13, 14). Il est difficile de faire la part de ces trois facteurs dans la modification de la vitesse de réduction observée. L'effet dipolaire introduit par HENBEST (13) en 1961, avait été critiqué, en particulier par KIRK (15). Pour se convaincre de sa réalité, il suffit de comparer les vitesses d'attaque β de la méthyl 5 α cholestanone 400 et de la chloro-5 α cholestanone 600. Le chlore est moins encombrant et exerce un effet inductif attracteur, la cétone 600 devrait donc être réduite plus rapidement. L'effet inverse constaté est dû à la répulsion des dipôles $C=O$ et $CiCl$.

A partir de quelques hypothèses simples, nous avons calculé les interactions qui existent entre les dipôles $C_3=O$ et C_5-F , C_5-Cl ou $C_5-C\equiv N$ dans la cholestanone de départ, dans l'état de transition supposé sp_3 et dans quelques cas intermédiaires. Le détail du calcul est décrit dans une partie annexe.

Nous indiquons ici les principaux résultats, les interactions étant calculées en kilo calorie/mole et la constante diélectrique du milieu séparant les charges ponctuelles étant prise égale à l'unité. Il ne faut donc pas accorder de signification trop précise aux valeurs indiquées, celles-ci seront d'ailleurs corrigées ultérieurement.

Dans la cholestanone de départ dans sa conformation chaise, il existe une répulsion entre les dipôles C=O et C-X. Dans l'état de transition supposé dans la même conformation chaise, cette répulsion n'est plus la même et la différence entre l'énergie électrostatique dans l'état de transition et dans la cétone varie comme suit :

- Pour l'attaque β
 - F et Cl. Tant que l'état de transition est plus proche du substrat que du produit, la répulsion des dipôles ne varie pratiquement pas. Si l'état de transition s'approche de l'hybridation sp_3 la répulsion $O^{\delta-} - X^{\delta-}$ augmente et l'on arrive à une différence de +3,0 kilo calorie/mole pour le composé fluoré et +1,7 kilo calorie/mole pour le composé chloré.
- CN . La différence est toujours négative, c'est-à-dire que la répulsion décroît puis devient attraction. Pour un état de transition sp_3 la valeur obtenue est de -9,8 kilo calorie/mole.
- Pour une attaque α , la différence est toujours négative et atteint -3,9 kilo calorie/mole pour le composé fluoré, -4,4 kilo calorie/mole pour le composé chloré et -11,5 kilo calorie/mole pour le composé cyané.

Si les vitesses étaient uniquement régies par l'effet dipolaire on observerait la séquence :



Enfin les effets inductifs de ces substituants décroissent suivant l'ordre :



La séquence observée



est donc en plein accord avec les prévisions que l'on pouvait faire a priori et correspond en tout cas à celle prévue par l'effet inductif. Cependant, ce dernier ne suffit pas à expliquer la faible réactivité de la face β de la chloro-5 α cholestanone par rapport à la même face de la fluoro-5 α cholestanone. Les constantes ρ^* de Taft pour les groupes $\text{CH}_2\text{-F}$ et $\text{CH}_2\text{-Cl}$ sont respectivement égales à 1,10 et 1,05. Si la différence de réactivité entre les deux faces considérées était due uniquement à l'effet inductif, le coefficient de sensibilité de la réaction serait égal à 29, en tenant compte pour les constantes ρ^* d'un facteur d'amortissement égal à 0,5 par liaison simple carbone-carbone intermédiaire (58). Une valeur aussi élevée n'est pas admissible et en aucun cas compatible avec les vitesses de réaction observées pour la cholestanone et la cyano-5 α cholestanone. Pour interpréter ce résultat, il faut donc tenir compte soit de l'effet dipolaire, soit de l'effet stérique et en fait des deux car, comme on l'a vu plus haut, l'effet dipolaire ne devient sensible que si l'état de transition est plus proche du produit que du substrat.

Nous proposons la méthode suivante qui permet de séparer l'influence de ces trois facteurs.

La différence d'énergie libre d'activation observée peut être décomposée en une somme de trois termes :

$$\Delta(\Delta F) = E_s + \frac{E}{\epsilon} - 2,3 RT \rho \sigma^* \quad (a)$$

dans laquelle E_s est la valeur de l'interaction stérique dans l'état de transition, E l'énergie électrostatique dont on a traité plus haut, ϵ la constante diélectrique effective du milieu, σ^* la constante polaire du substituant (56) et ρ le coefficient de sensibilité de la réaction. Les valeurs de ρ^* sont multipliées par un facteur d'amortissement de 0,626. Ce facteur est calculé selon la méthode proposée par SCHWARZ et HERMANEK (53b) et qui tient compte de tous les chemins possibles pour la transmission de l'effet inductif (fig. 9).

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de théorie permettant de calculer les constantes diélectriques effectives à l'échelle moléculaire (55); mais il est possible d'évaluer les interactions stériques existant dans l'état de transition à partir de celles observées pour la méthylcholestano- none dans laquelle il n'existe pas d'effets polaires.

La différence d'énergie libre pour la réduction de cette céto- ne par sa face supérieure avec la réduction de la cholestanone par la même face est trouvée égale à 1,7 kilo calorie/mole.

Pour un chlore, l'interaction ne doit pas être très différente. Elle doit être légèrement inférieure dans le cas du nitrile et nettement infé- rieuse dans le cas du fluor. Les valeurs 1,7, 1,5 et 1,1 kilo calorie/mole sont sans doute assez proches de la réalité.

On obtient alors trois équations du type de (a).

$$F \quad 1,1 + 3,0/\epsilon - 0,95\rho = 1,1$$

$$Cl \quad 1,7 + 1,7/\epsilon - 0,90\rho = 2,1$$

$$CN \quad 1,5 - 9,8/\epsilon - 1,10\rho = -0,3$$

En prenant $\rho=0,15$ et $\epsilon=6$ on obtient :

1,5 au lieu de 1,1 kilo calorie/mole pour le fluor

1,9 au lieu de 2,1 kilo calorie/mole pour le chlore

-0,3 au lieu de -0,3 kilo calorie/mole pour le nitrile.

La méthode s'applique également à la face inférieure de la cé- tone. L'interaction entre un méthyl axial en C_5 et l'hydrure est égale à 4,0 kilo calorie/mole. La valeur doit être identique pour un chlore. Avec le fluor, l'interaction est bien inférieure, sans doute aux alentours de 3 kilo calorie/ mole. La valeur pour le nitrile doit être voisine de 3,7 kilo calorie/mole.

A l'examen des modèles moléculaires de Dreiding, il apparaît que le substituant axial pointe vers une région où se trouvent un oxygène et deux ou trois groupes méthyles suivant la conformation adoptée par l'hydrure et qui est incertaine (fig. 10). Pour cette raison, la longueur du substituant importe autant que son volume dans l'estimation des interactions.

On arrive alors aux équations suivantes :

$$F \quad -3,0 - 3,9/\epsilon - 0,95\rho = 2,6$$

$$Cl \quad 4,0 - 4,4/\epsilon - 0,90\rho = 3,5$$

$$CN \quad 3,7 - 11,5/\epsilon - 1,1\rho = 2,4$$

Les valeurs $\epsilon = 11$ et $\rho = 0,15$ donnent :

2,5 au lieu de 2,6 kilo calorie/mole pour le fluor

3,5 au lieu de 3,5 kilo calorie/mole pour le chlore

2,5 au lieu de 2,4 kilo calorie/mole pour le nitrile.

Il apparaît que pour les composés fluoré et chloré, les interactions stériques représentent la plus grande partie des interactions; les effets polaires n'apportent alors guère plus qu'une légère correction. Il n'en est pas de même pour le composé cyané pour lequel les interactions stériques sont largement contrebalancées par les effets dipolaires.

Les conclusions que l'on tire de ces résultats sont les suivantes :

- L'état de transition de la réduction des cétones par le tritertiobutoxy-alumino hydrure de lithium est plus proche du produit que du substrat; ce qui est en accord avec les résultats obtenus par LAMATY (36) et HENBEST (13).
- Les substituants axiaux moyennement éloignés du carbonyle exercent sur la vitesse de réaction une influence qui doit être décomposée en trois facteurs:
 - facteur stérique,
 - facteur inductif,
 - facteur électrostatique.

Le facteur stérique peut se manifester aussi bien par l'empêchement à l'approche de l'hydrure que par une interaction entre l'atome d'oxygène axial, lors de la formation d'un alcool axial, et les autres substituants présents.

L'effet inductif n'est pas très important par rapport aux interactions stériques.

Dans le cas de substituants comme le fluor ou le chlore, les effets électrostatiques n'ont pas une grande influence. Dans le cas de substituant plus électronégatif comme un nitrile, ces effets s'accroissent et deviennent prépondérants pour une attaque par la face supérieure du stéroïde.

Les effets stériques dépendent évidemment de l'hydrazure et des cétones utilisées, mais nous pensons que nos conclusions concernant les effets polaires peuvent être généralisées aux autres substrats et aux autres hydrures.

- 1 - P. FRANCOIS et J. LEVISALLES, B.S.C.F. (1968), 318 et art. les précédents.
- 2 - H.C. BROWN, O.H. WHEELER et K. ICHIKAWA, Tetrahedron 1, (1968), 214.
- 3 - Steroid Reaction mechanisms, D.N. KIRK, M.P. HARTSHORN,
Elsevier Publishing Company (1968) p.135.
- 4 - H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin Inc. (1965), p.24.
- 5 - E.L. ELIEN, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill Book Company,
1962, p.236.
- 6 - Réf. 3 p.132 et références citées.
Réf. 4 p. 54 et références citées.
- 7 - D.H.R. BARTON, C.H. ROBINSON, J. Chem. Soc., (1954), 3045.
- 8 - G. OURISSON et A. RASSAT, T.L. (1960), 21, 16.
G. STORK et S.D. DARLING, J. Am. Chem. Soc., 82, 1512 (1960).
G.E. ARTH et alii, J. Am. Chem. Soc., 76, 1715 (1954).
- 9 - W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN, D.S. NOYCE, J. Am. Chem. Soc., 78, 1956, 2579.
- 10 - Réf. 2 p.133.
- 11 - L.H. SARETT, M. FEURER et K. FOLKUS, J. Am. Chem. Soc., 73, (1951), 1777.
S. BERNSTEIN, R.H. LENHARD et J.W. WILLIAMS, J. Org. Chem., 18 (1953), 1168.
- 12 - H.B. HEIMBERT, Proc. Chem. Soc., (1953), 159.
- 13 - M.G. COMBE et H.B. HEIMBERT, T.L. 12, (1961), 404.
- 14 - H. KWART et T. TAKESHITA, J. Am. Chem. Soc., 84, (1962), 2833.
- 15 - D.N. KIRK, T.L. (1969), 22, 1727.
- 16 - D.M.S. WHEELER et M.M. WHEELER, J. Org. Chem., 27, (1962), 3796.
- 17 - E. ELIEL et Y. SENDA, T. 26 (1970), 2411.
- 18 - G.S. HAMMOND, J. Am. Chem. Soc., 77, (1955), 334.
- 19 - R.E. DAVIS, R.E. KENSON, C.L. KIBBY et H.H. LLOYD, Chem. Comm., 593 (1955).
- 20 - W.H. STOCKMAYER, R.R. MILLER, R.J. ZETO, J. Phys. Chem., 65, 1076, (1961).
- 21 - E.L. ELIEL, S.H. SHROETER, J. Am. Chem. Soc., 87, (1965), 5031.
- 22 - J.C. RICHER, J. Org. Chem., 30, 324 (1965).
- 23 - A.V. KAMERNITSKY et A.A. AKHREM, T. 18, 705 (1962).
- 24 - G.J. KARABATSOS, T.H. ALTHUIS, T.L. (1967), 4911.
- 25 - J. MATHIEU et J. WEILL RAYNAL, Bull. Soc. Chim. France, 1211 (1968).

- 26 - D. NASIPURI, C.K. GOSW, P.R. MUKHERJEE et S. VENKATARAMA, 1587 (1971).
- 27 - M. CHEREST, H. FELKIN et N. PRUDENT, T.L. (1968), 2199.
M. CHEREST et H. FELKIN, T.L. (1968), 2205.
- 28 - J. KLEIN, E. DUNKELBLUM, E.L. ELIEL et Y. SENDA, T.L., 6127 (1968).
- 29 - a - O.H. WHEELER et J.L. MATEOS, Can. J. Chem., 36, 1049 (1958).
b - J.L. MATEOS, J. Org. Chem., 24, 2034 (1959).
- 30 - Réf. 5 p.237.
- 31 - H.C. BROWN, H.R. DECK, J. Am. Chem. Soc., 87, 5620 (1965).
- 32 - H. HAUBENSTOCK, E.L. ELIEL, J. Am. Chem. Soc., 84, 2363, 2368 (1962).
- 33 - E.C. ASHBY, J.P. SEVENAIR et F.R. DOBBS, J. Org. Chem., 36, 197 (1971).
- 34 - H.C. BROWN et K. ICHIKAWA, J. Am. Chem. Soc., 83, 4372 (1961).
- 35 - D.R. VAIL et D.M.S. WHEELER, J. Am. Chem. Soc., 84, 3803 (1962).
- 36 - P. GENESTE, G. LAMATEY et B. VIDAL, Bull. Soc. Chim. France, (1969), 2027.
- 37 - H. FELKIN, Bull. Soc. Chim. France, (1951), 347.
- 38 - W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, Ann. Chem., 641, 196 (1961).
- 39 - a - J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1962), 1866.
b - A. BUTENANDT, G.S. SCHRAMM, A. WOLFF et H. KUDZERS, 69, 2779, (1936).
- 40 - a - R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France, (1966), 1884.
b - C. BARNES et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 84, 1962 (1962).
- 41 - W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDU, J. Org. Chem., 26, 2413 (1961).
- 42 - Ph. FRANCOIS et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France, (1968), 318.
- 43 - C. DJERASSI, P.A. HART et C. BEARD, J. Am. Chem. Soc., 86, 85 (1964).
- 44 - W.G. DAUBEN, R.A. MICHELI et J.F. EASTHAM, J. Am. Chem. Soc., 74, 3852 (1952).
- 45 - C.W. SHOPPEE et G.H.R. SUMMAS, J. Chem. Soc., (1950), 687.
- 46 - W.G. DAUBEN, E.J. BLANZ, J. JIN et R.A. MICHELI, J. Am. Chem. Soc., 78, 3752 (1956).
- 47 - R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1966), 396.
- 48 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1965), 1545.
- 49 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1967), 1649.
- 50 - J. MATHIEU, M. LEGRAND et J. VALLS, Bull. Soc. Chim. France (1960), 549.
- 51 - D.H.R. BARTON, F. Mc CAPRA et P.J. MAY, J. Chem. Soc., (1960) 1297.

- 52 - D.H.R. BARTON, A.J. HEAD et M.J. MAY, J. Chem. Soc., (1954), 935.
- 53 - a - V. SCHWARZ, S. HERMANECK et S. TROJANECK, Chem. and Ind., (1960) 1212.
Coll. C3 Chem. Comm., 27, 2778 (1962).
- b - V. SCHWARTZ et S. HERMANECK, T.L. (1962) 809.
- c - P.E. PETERSON, T.L. (1963) 181.
- 54 - L. PAULING, The nature of the chemical bonding, 3ème édition, Cornell University Press, N.Y. (1960) p.260.
- 55 - Physical Organic Chemistry, E.M. KOBOWER, p.265, John Wiley, N.Y. 1968.
- 56 - M.S. NEWMANN, Steric effects in Organic Chemistry, p.586, John Wiley éd. N.Y. (1960).
- 57 - V. SCHWARZ et S. HERMANECK, T.L. (1962), 809.
- 58 - J.C. Mc GOWAN, J. Appl. Chem., 10, 312 (1960), et références citées.

ADDENDA

Alors que ce travail était en cours de reproduction, NAGATA et ses collaborateurs ont publié des résultats concernant l'effet directeur du nitrile lors de la réduction des cyano-5 α et 5 β -hydroxy-17 β -androstanone-3 et estranone-3. La réduction de ces quatre composés par le tritertiobutoxyaluminiumhydruure de lithium dans le tétrahydrofurane conduit à une très forte prédominance (environ 90%) de l'alcool axial. La réduction par le borohydruure de sodium dans l'éthanol est beaucoup moins stéréospécifique. Ces résultats confirment ceux obtenus dans notre laboratoire (ce travail et réf. 2) dans la série cholestane. NAGATA interprète ces résultats en termes d'interactions stériques et polaires (répulsion électrostatique) entre le substituant cyano et le réducteur. Nous réfutons cette interprétation car elle n'explique pas nos résultats comparés des cas de la méthyl-5 α cholestanone-3 et de la chloro-5 α cholestanone-3. Il faut considérer les interactions électrostatiques entre le substituant et l'oxygène du groupe carbonyle.

- 1 - W. NAGATA, T. WAKABAYASHI, M. NARASADI et Y. HAYASE,
J. Chem. Soc., C, (1971), 2415.
- 2 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim. France, (1967), 1649.

ADDENDA

Alors que ce travail était en cours de reproduction, M. A. A. et ses collaborateurs ont publié des résultats concernant l'effet du nitrite lors de la réduction des cyano-2 α et 5 β -hydroxy-17 β -androsterone-3 α estranone-3. La réduction de ces quatre composés par le tritrideur de lithium dans le tétrahydrofur conduit à une très faible réduction (environ 80%) de l'alcool axial. La réduction par le borohydride de sodium dans l'éthanol est beaucoup moins stéréosélective. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans notre laboratoire (ce travail en cours de publication). NAGATA interprète ces résultats en termes d'interactions stériques et polaires. Nous résumons cette interprétation en disant que les résultats comparés des cas de la méthyl-2 α cholestérol-3 α et de la méthyl-17 β cholestérol-3 α . Il faut considérer les interactions électrostatiques entre le substituant et l'oxygène du groupe carbonyle.

- 1 - W. NAGATA, T. WAKABAYASHI, M. NARASIMHAI et Y. HAYASHI, *Bull. Soc. Chim. Jpn.*, 40, 1000 (1967).
- 2 - J. C. JACQUES, R. J. JACQUES, R. J. JACQUES, *Bull. Soc. Chim. Jpn.*, 40, 1000 (1967).

Deuxième partie

Réaction du brome sur les acétates d'énols.

Chapitre 1 - Généralités.

La stéréochimie de l'halogénéation des cétones dont le groupe carbonyle fait partie d'un cycle hexa-atomique a été examinée par COREY (1) qui a énoncé les deux règles suivantes :

- 1 - Le produit cinétique de la réaction est la bromocétone dont l'halogène est axial.
- 2 - Dans des conditions équilibrantes et si la structure le permet, cette bromocétone peut s'épimériser en son isomère, dont le brome est équatorial, et qui peut être thermodynamiquement plus stable.

COREY attribue l'approche axiale de l'halogène au meilleur recouvrement de l'orbitale de la liaison brome-carbone en formation et de l'orbitale π de la double liaison énolique (fig. 11). C'est ce que l'on appelle le facteur stéréoélectronique.

En fait, le produit cinétique isolé est généralement un mélange des deux épimères, ce qui peut provenir de deux causes : Soit une insuffisance de la règle de COREY, soit une épimérisation rapide dans le milieu.

En effet, la réaction s'effectue généralement en milieu acide, qui favorise l'énolisation de la cétone, mais aussi l'épimérisation du produit. Celui-ci dépend donc des conditions opératoires. Il est possible d'isoler le produit cinétique si on arrête rapidement la réaction et si l'épimérisation est lente. Un temps de réaction prolongé favorisera au contraire la formation de l'épimère le plus stable.

Une solution à ce problème a été proposée par DJERASSI, FINCK, COOKSON et BIRD (2), qui, au lieu d'opérer avec la cétone en milieu acide, bloquent au préalable l'énol sous la forme de son acétate et effectue la bromation en milieu neutre. Cette méthode présente deux avantages. D'une part, l'étape d'énolisation qui régit la vitesse de bromation des cétones libres est supprimée; d'autre part, le milieu utilisé ne permet pas l'épimérisation des bromocétones. On isole donc bien dans ces conditions le produit cinétique de bromation de l'énol. De nombreuses exceptions à la règle de COREY ont été ainsi mises en évidence, la plus notable en série stéroïde étant la cholestane-3 dont la réaction avec le brome fournit presque exclusivement la bromo-

2 α cholestanone-3, qui est l'épimère dont le brome est équatorial. Cette anomalie est attribuée à l'interaction diaxiale 1-3 qui existe entre le brome et le méthyle 19 dans la bromo 2 β cholestanone 3. Dans toutes les exceptions à la règle de COREY, il existe une interaction de ce type.

En 1961, VALLS et TOROMANOFF (3) ont concilié les deux points de vue (attaque axiale ou attaque orientée par des facteurs stériques), proposant une explication basée sur l'idée simple suivante : l'approche du brome est toujours perpendiculaire au plan de la double liaison énolique; mais elle peut se faire soit parallèlement à la direction de la liaison pseudo-axiale du carbone voisin, conduisant ainsi à un état de transition de forme bateau (fig.12), soit antiparallèlement à cette même direction, l'état de transition se présentant sous forme chaise.

Le chemin réaction le plus favorable à partir de l'énol 1 est l'attaque axiale antiparallèle conduisant à un état de transition de forme chaise 2 puis à la bromocétone 3. Mais s'il existe une interaction stérique importante dans l'état de transition quasi chaise 2, la bromation se produira via l'état de transition quasi bateau 4 qui satisfait également au facteur stéréoelectronique, pour conduire à la bromocétone bateau 5 dont le brome est également axial, mais celle-ci subira une inversion de cycle et conduira donc à la bromocétone équatoriale 6. La présence d'un méthyle axial en position 4 sur le cycle constitue évidemment une gêne stérique suffisante pour forcer la réaction à emprunter le chemin 1 $\rightarrow$ 4 $\rightarrow$ 5 $\rightarrow$ 6, et ceci explique le cas de la cholestanone-3.

Un certain nombre de travaux effectués au laboratoire (4-6) ont permis de confirmer l'exactitude de cette interprétation. Tous s'appuient sur la comparaison des distributions des bromocétone épimères dans les produits obtenus sous régulation cinétique et sous régulation thermodynamique. Il ressort de ces études que l'effet polaire et l'effet stérique jouent dans le même sens et obligent le brome à attaquer la face où se trouvent le moins de groupes volumineux ou électronégatifs. Cette conclusion est à rapprocher des travaux de HENBEST sur les additions électrophiles aux oléfines (15).

Il existe également une controverse au sujet de l'évolution de l'état de transition vers la bromo-cétone (étapes 2→3 ou 4→5 de la figure 12). Deux mécanismes ont été proposés, l'un par COREY lui-même, l'autre par BARTON et COOKSON (7). Selon COREY, l'état de transition 2 évolue pour donner la bromocétone 3 et de l'acide bromhydrique. BARTON, envisage la possibilité de formation d'un dibromure diaxial 7, comme dans le cas d'une oléfine. Ce dibromure fournirait ensuite la bromocétone. Ces mécanismes sont décrits comme s'appliquant aux énols libres, mais le cas des dérivés d'énols n'est vraisemblablement pas différent.

VILOTTI, RINGOLD et DJERASSI (8) ont critiqué le mécanisme BARTON en se basant sur l'étude des produits obtenus par action de Br-Cl sur les cétones; dans ce cas, on obtient toujours une bromocétone à l'exclusion de chlorocétone, ce qui semble exclure l'attaque du chlorure après celle du brome électropositif. Il faut cependant remarquer que l'effet électromère du groupement OR oriente l'attaque du pôle positif du réactif sur le carbone en position α du carbonyle, le chlorure attaquant ensuite le carbone du carbonyle conduirait donc à une bromocétone.

Du point de vue cinétique, il n'existe pas dans la littérature de travaux consacrés aux études des effets de substituants sur la réactivité des doubles liaisons énoliques vis-à-vis du brome.

WHEELER et ses collaborateurs (9,10) qui ont étudié la bromation de cétones stéroïdes ont malheureusement opéré sur les cétones libres. Leurs résultats confirment que l'énolisation de la cétone est l'étape lente de la réaction (10). BELL et ses collaborateurs (11,12) utilisent également des cétones libres et aussi des composés décarbonylés très énolisables (12), mais ils calculent la vitesse de réaction de l'énol en tenant compte de la constante de l'équilibre céto-énolique.

DUBOIS et ses collaborateurs (13) opérant avec des substrats analogues utilisent une méthode dans laquelle seule la quantité d'énol présente au début réagit.

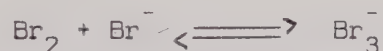
Sauls DUBOIS, TOULLEC et BARBIER (14) ont opéré avec des acétates et des éthers d'énols. Leurs résultats montrent que le substituant acétoxy modifie peu la vitesse de réaction de la double liaison. Par contre, un groupe éthoxy multiplie cette vitesse par un facteur de 10^5 environ.

La mesure des vitesses absolues de bromation des acétates d'énols doit permettre d'une part d'étudier de manière plus quantitative les effets de substituants axiaux voisins de la cétone et ainsi de compléter les travaux réalisés au laboratoire (4,6); d'autre part, de confirmer ou non certaines idées exprimées par d'autres auteurs et que nous avons rappelées ci-dessus.

Un autre point intéressant consiste à étudier l'influence de la concentration des ions bromure sur la constante de vitesse (18,19,22). On observe généralement que la constante vraie suivant la loi :

$$k = \frac{\alpha + \beta(\text{Br}^-)}{1 + K(\text{Br}^-)}$$

dans laquelle K est la constante de formation du complexe tribromure lors de l'équilibre



La signification des termes α et β est discutée (22, 46); mais on considère généralement que α est la constante de vitesse relative au brome et β la constante de vitesse relative à l'ion tribromure, qui doit donc être considéré comme possédant des propriétés électrophiles, multipliée par la constante d'équilibre K.

Nous étudierons donc également l'effet de bromure sur la cinétique de bromation d'un acétate d'énol, l'acétoxy-3 cholestène-2.

Chapitre II - Méthode utilisée.

L'examen des données publiées concernant les études cinétiques d'halogénéation de composés organiques montre qu'il existe un nombre important de méthodes de dosage susceptibles d'être utilisées. On peut les classer en trois groupes :

- Les méthodes chimiques telles que celles de BARTLETT et TARBELL (24) ou celle de BERLINER et BECKETT (25) furent les premières utilisées. Elles consistent à titrer périodiquement par iodométrie la quantité d'halogène n'ayant pas encore réagi.

- Les méthodes spectroscopiques, dont l'ultraviolet, qui permettent de suivre la variation des concentrations des espèces en solution: brome (26,27,28), ion trihalogénure (29), substrat organique (30) ou complexe intermédiaire oléfine-halogène (31).

- Les méthodes électrochimiques, au nombre de quatre :

Ampérométrie (32), coulométrie (17,35), potentiométrie (36,37) et conductométrie (38).

Chacune de ces méthodes présente des avantages et des inconvénients et le choix de l'une ou l'autre d'entre elles doit se faire à partir de critères tels que l'ordre de grandeur des vitesses que l'on désire atteindre et des conditions dans lesquelles on va opérer. Les réactions que nous avons étudiées sont rapides, aussi était-il nécessaire de mettre en oeuvre une méthode d'étude physique. Nous avons opté pour l'ampérométrie du brome comme méthode de dosage et choisi le méthanol comme solvant.

I - Electrochimie dans le méthanol.

Le méthanol est un solvant dont les propriétés sont voisines de celles de l'eau. Il est moins dissociant que celle-ci, sa constante diélectrique est égale à 32,6 (39). Il est lui même dissocié suivant l'équilibre :



a - Echelle de pH.

Il est possible de définir le pH d'une solution aqueuse à partir des enthalpies libres molaires des ions hydrogène (40). Cette définition a pour avantage de pouvoir s'appliquer aux solutions de pH élevé dans lesquelles la notion de concentration n'a plus aucun sens. La relation de définition du pH s'écrit alors :

$$\text{pH} = \frac{\mu_{\text{H}^+}^0 - \mu_{\text{H}^+}}{RT \log 10}$$

dans laquelle :

μ_{H^+} est le potentiel chimique des ions hydrogène dans la solution.

$\mu_{\text{H}^+}^0$ est le potentiel chimique standard des ions hydrogène à la température T considérée.

La valeur de $\mu_{\text{H}^+}^0$ est déterminée par le choix d'un état de référence: celui où l'activité des ions hydrogène est égale à l'unité, c'est-à-dire où :

$$a_{\text{H}^+} = C_{\text{H}^+} \gamma_{\text{H}^+} = 1 \text{ avec } \gamma_{\text{H}^+} \rightarrow 1 \text{ quand } C_{\text{H}^+} \rightarrow 0$$

a_{H^+} = activité de l'ion hydrogène dans la solution.

C_{H^+} = concentration réelle de l'ion hydrogène dans la solution.

γ_{H^+} = coefficient d'activité de l'ion hydrogène.

Le potentiel chimique des ions hydrogène dans une solution peut être mesuré à l'aide d'une électrode à hydrogène, c'est-à-dire par la mesure de la force électromotrice d'une pile du type :

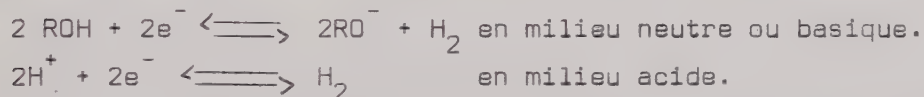
Pt, H₂ (1atm)/ solution/ jonction liquide / électrode de référence.

Ceci permet de déterminer expérimentalement l'échelle de pH, dont l'origine est fixée par extrapolation des valeurs du potentiel de la pile obtenues pour des solutions d'un acide fort à des concentrations faibles (10⁻³ à 10⁻⁵M).

Dans la pratique, la mesure du pH s'effectue plus commodément par l'emploi d'une électrode de verre dont la solution interne est constituée à partir de méthanol. (Électrode Tacussel MeOH B10). Les courbes d'étalonnage (fig. 13) montrent que la variation du potentiel de l'électrode de verre en fonction du pH est linéaire jusqu'à pH 10, la pente des droites représentatives étant inférieure à 60 mV/unité de pH.

b - Domaine d'électroactivité.

Les études électrochimiques peuvent être effectuées par le tracé des courbes voltampérométriques. Celles-ci (fig. 4) font apparaître que les domaines d'électroactivité dépendent de la nature des électrodes utilisées: microélectrode tournante de platine platinée, microélectrode tournante à section de fil de platine poli. Dans le méthanol, en présence d'un sel de fond en forte concentration, ces domaines s'étendent respectivement de -0,6 à +0,7 volt et de 0 à 0,7 volt, les potentiels étant repérés par rapport à celui d'une électrode standard au calomel méthanolique (électrode Tacussel MeOH C₁₀). La limitation vers des potentiels négatifs est de même nature que celle rencontrée dans l'eau. Elle consiste en la réduction des protons selon:



Le potentiel du mur de réduction du solvant dépend donc du pH. Il se déplace théoriquement de 58mv vers les potentiels négatifs lorsque celui-ci augmente d'une unité (fig. 15).

Les produits de l'oxydation électrochimique du méthanol contiennent du formaldéhyde, de l'acide formique et de l'oxyde de carbone (41). La réaction d'oxydation ne dépend pas du pH et la position du mur, du solvant ne varie pas avec ce dernier (fig. 15).

II - Milieu utilisé.

Les solutions de brome dans les alcools en général et dans le méthanol en particulier ne sont généralement pas stables du fait des réactions du brome avec les impuretés présentes dans le solvant. Des solutions stables ont cependant pu être obtenues (42). Pour notre part, nous avons purifié le méthanol au moyen de quatre distillations successives.

Les caractéristiques du solvant sont alors les suivantes :

- $[\text{Br}^-] < 10^{-6} \text{ M}$. Non décelable par polarographie.
- $[\text{H}_2\text{O}] < 5\%_{\infty}$ en poids. Titration effectuée par la méthode de Karp Fisher.
- $\text{pH}=12$ (rappelons que la neutralité se situe à 8,35).
- $\gamma < 10^{-6} \text{ mho/cm}$
- consommation de brome : très lente et extrêmement faible.

Cette consommation lente et faible du brome est liée à la dismutation. Cette dismutation qui se produit déjà à pH 6 disparaît dans des solutions tampons acide trichloroacétique. trichloracétate de sodium (fig. 16) dont les pH sont donnés dans le Tableau 8.

Solution méthanolique de	pH
Tampon trichloracétique 10^{-2} M	4,4
- - - + $\text{LiClO}_4 \ 10^{-1} \text{ M}$	4,15
- - - + $\text{NaBr} \ 10^{-1} \text{ M}$	4,15

Tableau 8 - pH de diverses solutions méthanoliques.

De tels milieux conviennent parfaitement à l'étude de la bromation d'acétates ou d'éthers d'énols, car à ce pH l'hydrolyse de ces composés ne se produit pas.

III - Comportement du système brome/bromure.

1 - Rapidité du système

Le potentiel normal apparent du système brome/bromure sur une microélectrode tournante de platine platiné est de +0,715v, par rapport à une électrode au calomel standard. La courbe intensité potentiel (fig. 17) semble correspondre à un système électrochimique rapide: potentiel à courant nul bien défini, courant d'échange important au voisinage du potentiel d'équilibre. L'analyse mathématique de la courbe (fig. 18) montre l'existence d'une relation linéaire, entre le potentiel et l'expression $\log \frac{i - i_{\text{Br}^-}}{(i_{\text{Br}^-} - i)^2}$, dont la pente est égale à 47mv/unité logarithmique.

Sur microélectrode tournante de platine poli le potentiel normal apparent est de +0,710 volt, la courbe intensité potentiel (fig. 19) semble correspondre à un système rapide, l'analyse logarithmique de la courbe (fig. 20) montre l'existence d'une relation linéaire, entre le potentiel et l'expression

$$\log \frac{i - i_{Br}^2}{(i_{Br} - i)^2}, \text{ dont la pente est égale à } 71\text{mv/unité logarithmique.}$$

Pour des raisons de simplicité de préparation et de reproductibilité nous avons utilisé pour la suite des électrodes de platine poli. L'électrode de platine platiné présente en effet une surface effective difficilement reproductible.

2 - Ampèrométrie du brome.

A un potentiel voisin de 0,1 volt (fig. 15 et 19), la hauteur du palier de diffusion du brome ne dépend que de :

- la vitesse de rotation de l'électrode, selon la relation $i_d = k \sqrt{\Omega}$ (où i_d est l'intensité du courant de diffusion et Ω la vitesse de rotation de l'électrode), et ce dans un domaine s'étendant de 600 à 1500 tours par minute (fig. 21).
- la concentration du brome: le courant de diffusion varie linéairement avec la concentration en brome (fig. 22).

En présence de bromure, la formation du complexe Br_3^- ne modifie pas le potentiel apparent de réduction (présence d'une seule vague polarographique), mais la différence des constantes de diffusion des deux espèces, brome et tri-bromure, provoque une modification de la valeur des courants de réduction au palier de diffusion lorsque l'une ou l'autre des deux espèces est dominante (fig. 23). Cette variation peut être une cause d'erreur lors de l'étude cinétique de réaction de bromation par la méthode ampèrométrique. Cependant, les erreurs restent toujours négligeables; en effet, si α est le rapport :

$$\frac{[\text{Br}_2]}{[\text{Br}_2] + [\text{Br}_3^-]}$$

k_{Br_2} la constante de diffusion du brome libre

$k_{\text{Br}_3^-}$ la constante de diffusion du tribromure

K la constante de l'équilibre $\text{Br}_2 + \text{Br}^- \rightleftharpoons \text{Br}_3^-$

$$C = [\text{Br}_2] + [\text{Br}_3^-]$$

$$a = [\text{Br}^-] + [\text{Br}_3^-]$$

$$x = [\text{Br}_2]$$

La constante de diffusion observée est :

$$k = \alpha k_{\text{Br}_2} + (1-\alpha)k_{\text{Br}_3^-}$$

Il est possible de calculer α pour diverses valeurs de l'avancement de la réaction (tableau 9).

α	$\xi=0 \quad c=10^{-4}$	$\xi=0,5 \quad c=10^{-5}$	$\xi=0,9 \quad c=10^{-5}$
$a = 10^{-1}$ $k = 177 \text{ (42)}$	$5,35 \cdot 10^{-2}$	$5,35 \cdot 10^{-2}$	$5,35 \cdot 10^{-2}$
$a = 10^{-2}$	0,363	0,362	0,360

Tableau 9 - Variation de α suivant l'avancement de la réaction pour deux valeurs initiales de la concentration en bromure.

L'examen de ce tableau fait apparaître que α est constant à moins de 1% près, ce qui est inférieur aux erreurs expérimentales systématiques commises.

IV - Méthode cinétique utilisée.

La méthode d'étude utilisée est la méthode classique pour le tracé des courbes voltampérométriques à température constante, et une description détaillée en est faite en partie expérimentale. L'analyse des courbes $i=f(t)$ permet de calculer la constante de vitesse de réaction. Les valeurs des constantes accessibles par cette méthode sont comprises entre 1 et 10^7 litre/mole min.

La limitation des possibilités de la méthode vers les réactions rapides résultent de l'importance du temps de mélange par rapport au temps de demi-réaction. Pour accroître le domaine des constantes accessibles on peut :

- utiliser une chambre de mélange qui permet de raccourcir les temps de mélange.
- utiliser une méthode voltampérométrique cyclique à grande vitesse de balayage qui permet de ramener à 0 le temps de mélange et de suivre la réaction pendant le temps très bref durant lequel elle se déroule.

Chapitre III - Résultats.

1 - Bromation d'acétates d'énols.

Préparation des acétates d'énols.

Les acétates d'énols sont préparés en une étape à partir des cétones correspondantes. Lorsque le méthyle 19 est présent, on obtient uniquement le produit dont la double liaison est en position 2.3.

Lorsque la cétone de départ porte un substituant polaire, elle est traitée par l'anhydride acétique en présence d'acide dinitro-2,4 benzène sulfonique à la température ordinaire. On isole ainsi les composés 503, 603 et 703.

Lorsqu'elle ne porte pas de substituant polaire, la cétone est chauffée au reflux dans l'acétate d'isopropényle en présence d'une petite quantité d'acide sulfurique. Les cétones 100, 200 et 400 fournissent ainsi les acétates d'énols 103, 203 et 403.

La cétone 300 ne porte pas de méthyle en C₁₀, elle conduit au mélange des deux isomères 303 dont la double liaison est en position 2-3 et 304 dont la double liaison est en position 3-4. Ces deux produits sont de polarités très voisines en chromatographie, c'est pourquoi nous n'avons pas pu les séparer parfaitement. L'isomère Δ_2 est resté souillé d'une petite quantité de Δ_3 , décelable à l'examen du signal du proton vinylique en résonance magnétique nucléaire. Le cas de l'acétoxy-3 estrène-2 étant particulièrement intéressant, nous l'avons utilisé tel quel. La vitesse de réaction que nous indiquons ci-dessous donne donc lieu à certaines réserves.

Résultats cinétiques.

Dans le tableau 10, sont rassemblées les vitesses absolues de bromation des acétates d'énols 103 à 703. Les écarts types et leurs valeurs relatives par rapport aux constantes mesurées y sont également portées.

	103	203	303	403	503	603	703
k_{α}	71400	69400	$1,98 \cdot 10^6$	2690	942	606	133
ϕ	1145	5250	$0,15210^6$	98	37	8,3	9,2
	1,6%	7,6%	7,7%	3,7%	4%	1,4%	6,9%

Tableau 10 - Bromation des acétoxy-3- Δ_2 cholestène.

MeOH $\text{LiClO}_4 \cdot 10^{-1} \text{M}$ AcOH/AcONa 10^{-2}M 25°C

(a) k est exprimé en litre/mole min.

Séréochimie de la réaction.

Les constantes obtenues ont été décomposées en constante relative à l'attaque sur la face supérieure (k_{β}) conduisant à une bromo-cétone axiale et constante relative à l'attaque sur la face inférieure (k_{α}) conduisant à une bromo-cétone équatoriale. La stéréochimie de la réaction avait déjà été déterminée dans l'acide acétique (4-6). Nous avons repris ce travail en opérant dans le méthanol.

L'acétate d'énol est dissout dans le méthanol. La neutralité du milieu est assurée par un mélange tampon, acide acétique acétate de sodium. Le pH du milieu est alors de 7,5, c'est-à-dire très proche de la neutralité, ce qui permet d'éviter toute épimérisation dans le milieu. On ajoute alors la quantité de brome nécessaire à la réaction et l'on dilue dans une solution de bicarbonate après un laps de temps juste suffisant pour que la réaction soit terminée (ce temps est calculé à partir de la constante de vitesse déjà connue).

La détermination des proportions d'épimères dans le produit est faite par la méthode indiquée par DJERASSI (2). La courbe de dichroïsme circulaire du brut est comparée aux courbes des deux bromocétone pures. Une interpolation permet de connaître les pourcentages de chacun des deux produits.

Les résultats ainsi obtenus sont voisins de ceux résultant d'une bromation dans l'acide acétique. Le fait de changer de solvant n'affecte donc pas la stéréospécificité de la réaction.

L'acétoxy-3-estrène 2 303 conduit à un mélange de quatre produits. En chromatographie sur plaque, ces produits se répartissent en deux groupes de deux produits (fig. 24a).

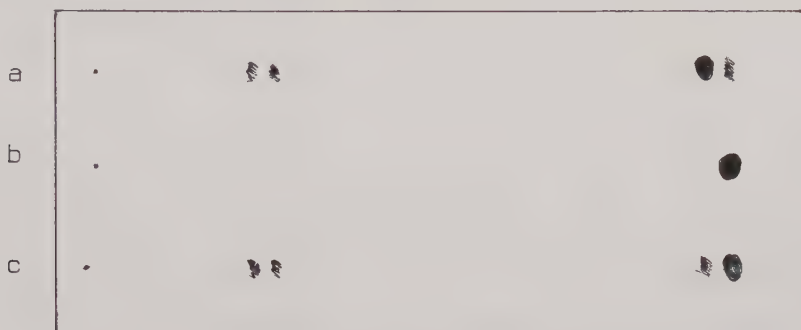


Fig. 24

a : brut de bromation
b : acétate d'énol
c : équilibration.

L'un de ces produits est très majoritaire. Il s'agit du produit le plus polaire du groupe le moins polaire. La polarité de ce groupe est voisine de celle de l'acétate d'énol de départ (fig. 24b). En dichroïsme circulaire, le brut de la bromation présente une courbe positive avec un maximum à 310nm ($\Delta\epsilon=+0,49$).

Par équilibration dans le méthanol en milieu acide, on obtient les mêmes groupes de produits (fig. 24c). Le produit majoritaire est alors le produit le moins polaire du groupe le moins polaire. Le brut de l'équilibration présente en dichroïsme circulaire une courbe positive avec un maximum à 300nm ($\Delta\epsilon=+0,10$).

Ces résultats correspondent bien à une bromo 2 β estranone 3, s'épimérisant en bromo 2 α estranone-3. Le groupe de produits polaires correspond sans doute aux bromo-4-estranones 3.

Le Tableau 11 indique les pourcentages obtenus et les constantes relatives à chacune des faces des acétates d'énols étudiés.

Acétates d'énol	<u>103</u>	<u>203</u>	<u>303</u>	<u>403</u>	<u>503</u>	<u>603</u>	<u>703</u>
% de cétone axiale	5%	(a)	>95%	80%	83%	85%	64%
k_{α} 1/mole min.	67650	~66000	~70000	540	160	91	48
k_{β} 1/mole min.	3750	~3500	$1,9 \cdot 10^6$	2150	782	515	85

Tableau 11 - Stéréospécificité de la réaction.

Décomposition des constantes de vitesses en constantes relatives à chaque face.

(a) non déterminé.

2 - Bromation d'éthers d'énols.

a - Préparation des éthers d'énols.

Nous avons préparé trois éthers d'énols: le méthoxy-3-cholestène-2, 107, le diméthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2 407 et le cyano-5 α méthoxy-3 cholestène-2 707. La méthode de préparation utilisée est la même dans les trois cas: la cétone est chauffée dans le méthanol au reflux et en milieu acide fournit le diméthyl-cétal (106, 406 ou 706). Ce cétal chauffé sous vide à 200° conduit à l'éther d'énol.

Cette méthode ne permet pas de préparer les éthers méthyliques d'énols des fluoro 5 α et chloro 5 α cholestanone (500 et 600), car le traitement de la cétone en milieu acide entraîne l'élimination d'une molécule d'acide halohydrique. Nous n'avons pas appliqué la méthode à l'androstanone 200 ni à l'estranone 300.

b - Résultats cinétiques.

Les vitesses de réaction des éthers d'énols étant très élevées, nous avons opéré dans un milieu contenant des ions bromures en concentration décimolaire. Les bromures complexent le brome et ralentissent la réaction.

Les constantes obtenues sont les suivantes (Tableau 12).

	Série 5 α H	Série 5 α Me	Série 5 α CN
Bromation de l'éther d'énol	non mesurable >10 ⁸ l/mole min.	31 $\pm$ 8 · 10 ⁶ l/mole min.	5,6 $\pm$ 0,14 · 10 ⁶ l/mole min.
Bromation de l'acétate d'énol	71400	2690	133
$\frac{k \text{ MeO}}{k \text{ AcO}}$	1400	11500	43500

Tableau 12 - Bromation d'éthers d'énols.

MeOH, NaBr 10⁻¹, Cl₃CO₂H / Cl₃CO₂Na 10⁻² 25°C

Bromation d'acétates d'énols.

MeOH, LiClO₄ 10⁻¹ Cl₃CO₂H/Cl₃CO₂Na 10⁻² 25°C

Le méthoxy-3 cholestène-2 est beaucoup trop réactif pour que sa constante soit accessible par notre méthode. Le méthyl-5 α -méthoxy-3 cholestène-2 marque à peu près la limite de la méthode. L'erreur relative sur la constante est importante.

Séréochimie de la réaction.

Contrairement à ce qui se passe dans le tétrachlorure de carbone ou l'éther diéthylique (16), la bromation des éthers d'énols dans le méthanol ne conduit pas aux bromocétones mais aux bromo diméthyl-cétals.

Le méthoxy-3 cholestène-2, 107 fournit presque exclusivement le bromo 2 α diméthoxy 3-3 cholestane 109 que nous avons purifié par cristallisation, identifié, et authentifié à un échantillon (43).

Les méthyl 5 α et cyano 5 α méthoxy 3 cholestène 2, 107 et 707, conduisent chacun à un mélange de deux produits que nous n'avons pas séparés et auxquels nous attribuons les structures du bromo-2 β -méthyl-5 α -diméthoxy-3-3 cholestane, 408, de son épimère en C₂ 409, du bromo 2 β -cyano 5 α -diméthoxy 3-3 cholestane, 708 et de son épimère en C₂ 709.

L'attribution de ces structures est basée sur l'examen des spectres de résonance magnétique nucléaire des produits bruts et du bromo-2 α -diméthoxy-3-3-cholestane 109 (Tableau 13).

Dans chaque spectre, on retrouve les signaux caractéristiques des protons, équatorial et axial, au pied d'un brome en C₂ et les signaux des méthyles des groupes méthoxy en C₃.

Produit	δ ppm			Attribution
<u>109</u>	3,32 3,35 4,10	s s d de d $J_1 = 12\text{Hz}$ $J_2 = 5\text{Hz}$	3H 3H 1H	Méthyle des méthoxy proton en C_2
Brut de bromation du méthoxy-3- cholestène-2 <u>197</u>	3,12 3,15 3,32 3,35 4,10	s s s s d de d $J_1 = 12\text{Hz}$ $J_2 = 5\text{Hz}$	6H 1H	Méthyle des méthoxy de <u>108</u> et <u>109</u> Proton en C_2
Le massif du proton en C_2 de <u>108</u> n'est pas visible.				
Brut de bromation du méthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2 <u>407</u>	3,17 3,35 4,10 4,30	s large 2,5Hz s large 2,5Hz d de d masqué par le massif à 4,30 massif $\Gamma=9\text{Hz}$	6H 1H	Méthyles des méthoxy de <u>408</u> Méthyle des méthoxy de <u>409</u> Protons en C_2 de <u>709</u> et <u>708</u>
Brut de bromation du cyano 5 α méthoxy 3 cholestène 2 <u>707</u>	3,22 3,28 3,35 3,43 4,15 4,30	s s s s d de d masqué par le massif à 4,30 massif $\Gamma=9\text{Hz}$	6H 1H	Méthyles des méthoxy de <u>708</u> Méthyle des méthoxy de <u>709</u> Protons en C_2 de <u>709</u> et <u>708</u> .

Tableau 13 - Spectres de RMN dans CCl_4 des bruts de bromation des éthers d'énols 107, 407 et 707.

La résonance magnétique nucléaire qui nous a permis d'identifier les produits de bromation permet également de déterminer la stéréochimie de la réaction.

Pour cela, il suffit d'enregistrer en l'agrandissant la zone $\delta=3,0$ à $3,5\text{ppm}$, dans laquelle se trouvent les signaux des groupes méthyles.

L'intégration de cet agrandissement permet de connaître le pourcentage de chacun des deux épimères dans les bruts de bromation. Ces pourcentages sont :

Méthoxy-3 cholestène-2	95% de brome 2α
Méthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2	17% de brome 2α
Cyano-5 α méthoxy-3 cholestène-2	22% de brome 2α .

Chapitre IV - Etude du cas de l'acétoxy-3 cholestène-2.

1 - Paramètres thermodynamiques.

Nous avons déterminé à trois températures différentes la constante de vitesse de bromation de l'acétoxy-3 cholestène-2 103. A partir de ces constantes, nous avons calculé l'enthalpie et l'entropie d'activation selon la théorie de Eyring et Polanyi en traçant la droite représentative des variations de $\log k/T$ en fonction de $1/T$.

La figure 25 représente cette droite, le tableau 14 regroupe les valeurs obtenues :

Température	k l/mole min	σ	c_s	
25°	71400	1145	1,6%	$\Delta H^\ddagger = -8,25 \pm 0,6$ kil cal/mole $\Delta S^\ddagger = -16,60 \pm 1,5$ ue
35,5°C	118600	6360	5,37%	
43,8°C	171700	4000	2,33%	

Tableau 14 - Paramètres thermodynamiques de la réaction.

2 - Effet de bromure.

a - Cas du cholestène-2 110

Le cholestène-2 110 a été examiné pour les deux raisons suivantes :

- D'une part, obtenir une confirmation de la valeur de 177 litre/mole généralement retenue dans la littérature (42) et disposer d'une comparaison entre un carbure et un acétate d'énol d'autre part.

La constante de vitesse a été mesurée pour trois concentrations en bromure différentes. La décroissance de la vitesse de réaction avec la concentration en bromure suit bien une loi du type :

$$k = \frac{\alpha + \beta [\text{Br}^-]}{1 + 177 [\text{Br}^-]}.$$

Les valeurs obtenues sont regroupées dans le tableau 15 :

$[Br^-]$	K k/mole min.	σ	c_s	$[1+177(Br^-)]k$
$2 \cdot 10^{-2}$	8452	100	1,2%	38470
$4,75 \cdot 10^{-2}$	4326	121	2,8%	40700
10^{-1}	2389	47	1,91%	44670

Tableau 15 - Effet de bromure sur le cholestène-2.

Les valeurs de l'expression $(1+177(Br^-))k$ portées en fonction de (Br^-) s'alignent bien sur une droite, (fig. 26) à partir de laquelle on calcule les valeurs des constantes k_{Br_2} et $k_{Br_3^-}$. On obtient :

$$k_{Br_2} = 36900 \text{ l/mole min}$$

$$k_{Br_3^-} = 439 \text{ l/mole min.}$$

Le rapport des constantes relatives à chacune des deux espèces est :

$$\frac{k_{Br_2}}{k_{Br_3^-}} = 84$$

b - Acétoxy-3 cholestène-2

Les valeurs obtenues pour les constantes de vitesse relatives à l'acétoxy-3 cholestène-2 sont reportées dans le Tableau 16.

$[Br^-]$	k l/mole min.	σ	r_c
10^{-2}	21935	1120	5,1%
$2 \cdot 10^{-2}$	13060	367	2,8%
$3,5 \cdot 10^{-2}$	6840	151	2,2%
$5 \cdot 10^{-2}$	4760	98	2,4%
$7,5 \cdot 10^{-2}$	3525	100	2,8%
10^{-1}	2735	125	4,6%
$1,25 \cdot 10^{-1}$	2105	33,1	1,6%
$1,50 \cdot 10^{-1}$	1665	19,1	1,1%
$2,00 \cdot 10^{-1}$	1445	28,5	2,0%

Tableau 16 - Effet de bromure sur la bromation de l'acétoxy-3 cholestène-2.

MeOH 15°C, $Cl_3CCO_2H/Cl_3CCO_2Na = 10^{-2}N$.

$(LiClO_4) + (NaBr) = 10^{-1}M$ quand $(NaBr) < 10^{-1}M$.

On observe donc bien une décroissance de la constante de vitesse lorsque la concentration des bromures dans le milieu croît, mais les valeurs de l'expression $(A+177(Br^-))K$ ne s'alignent pas sur une droite.

La courbe des variations de k en fonction de la concentration en bromure ayant l'allure d'une hyperbole, nous avons cherché une solution du type

$$k = \frac{a[Br^-]^2 + b[Br^-] + c}{(1+177(Br^-))(1+d(Br^-))}$$

L'expression $1+177(Br^-)$ doit figurer au dénominateur car le calcul de k est fait à partir de la concentration totale en brome elle-même égale à $[Br_2] (1+k(Br^-))$.

Le problème mathématique de la recherche des quatre meilleurs paramètres a, b, c et d n'est pas simple. Sa résolution a été confiée à une calculatrice électronique. La meilleure solution obtenue est :

$$a = 4,759 \cdot 10^6$$

$$b = 2,465 \cdot 10^6$$

$$c = 77386$$

$$d = 66,667$$

Le coefficient de corrélation choisi :

$$\rho = \sum \left(\frac{k_{\text{calc}} - k_{\text{mes}}}{k_{\text{mes}}} \right)^2 \text{ est alors égal à } 2,30 \cdot 10^{-2}$$

La figure 27 représente la courbe des variations de la fonction

$$k = \frac{4,759 \cdot 10^6 (\text{Br}^-)^2 + 2,465 \cdot 10^6 (\text{Br}^-) + 77386}{(1+177(\text{Br}^-)) (1+66,667 (\text{Br}^-))}$$

ainsi que les points expérimentaux. La signification des coefficients a, b, c, d sera discutée plus loin.

Chapitre V - Discussion.

1 - Mécanisme de la réaction.

Les paramètres thermodynamiques de la réaction du brome sur l'acétoxy-3-cholestène-2 sont très proches de ceux que l'on connaît pour la même réaction avec les carbures éthyléniques.

Acétoxy-3 cholestène-2	$\Delta H^{\ddagger} = 8,2$ kilo cal/mole	$\Delta S^{\ddagger} = -16,6$ cal/mole d°
Cyclohexène	$\Delta H^{\ddagger} = 8,6$ " " "	$\Delta S^{\ddagger} = -16,4$ " " (17)

Ceci confirme bien l'idée généralement admise que la réaction d'addition du brome sur les cétones est très proche de la même réaction sur les oléfines. La valeur fortement négative de l'entropie d'activation indique que l'état de transition est tendu, il se présente probablement sous la forme d'un ion cyclique "bromonium". L'existence de tels ions est maintenant très largement admise. Citons les travaux de OLAH (33), qui a montré que à -60° l'intermédiaire de la réaction du brome sur le tétraméthyl éthylène présente en résonance magnétique nucléaire un singulet unique, et ceux de WINBERG (34), qui, après réaction du brome sur l'adamantylidène-adamantane, a isolé un produit ionique répondant à la formule $C_{20}H_{28}Br^+$. La question qui se pose est alors de savoir si le carbone portant le substituant acétate et le carbone α jouent le même rôle à ce stade de la réaction. L'effet mésomère donneur de l'acétate crée une charge négative partielle sur le carbone α , dans l'acétate d'énol de départ. Le brome électropositif attaquera préférentiellement le carbone chargé négativement. Le groupe méthyle axial en C_{10} n'est alors pas équivalent à un groupe méthyle axial en C_5 par rapport au site réactionnel.

cholestanone	$k_{\beta} = 3750$	RT Log $\frac{1,918^6}{3750} = 3,8$ kilo calorie/mole.
estranone	$k_{\beta} = 1,9 \cdot 10^6$	

Pour un méthyle situé sur la face inférieure on observe :

cholestanone	$k_{\alpha} = 67650$	RT Log $\frac{67650}{540} = 2,9$ kilo calorie/mole.
Me-5 α cholestanone	$k_{\alpha} = 540$	

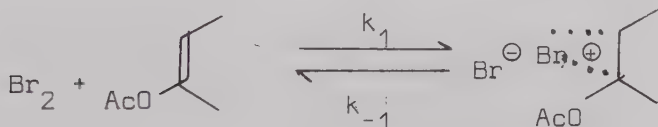
L'interaction entre le brome attaquant le carbone 2 suivant la direction axiale antiparallèle (3) et le méthyle 19 est égale à 3,8 kilo calorie/mole. Si le brome attaque le carbone 2 suivant la direction axiale parallèle, son interaction avec le méthyle axial en C₅ n'est que de 2,6 kilo calorie/mole, ce méthyle est plus éloigné du site réactionnel et la double liaison énolique ne réagit donc pas de manière symétrique. Ce résultat recoupe ceux de DJERASSI (2) qui a montré que lors de l'action du chlorure de brome sur les acétates d'énols, le produit cinétique est toujours une bromocétone. Dans le chlorure de brome, le pôle électropositif est le brome, et c'est lui qui se fixe sur le carbone C₂ dans le premier stade de la réaction. Quelle que soit la manière dont évolue ensuite l'ion bromonium, le produit cinétique sera une bromocétone.

Interprétation de l'effet du bromure.

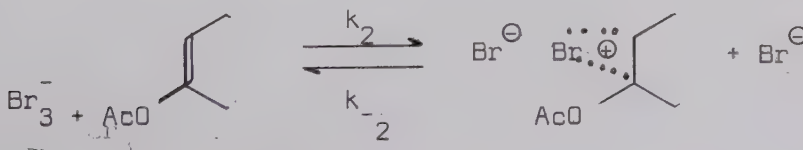
La courbe de variation de la constante de vitesse mesurée en fonction de la concentration du milieu en ion bromure a pour équation :

$$k = \frac{a(\text{Br}^-)^2 + b(\text{Br}^-) + c}{(1+K(\text{Br}^-)) (1+d(\text{Br}^-))}$$

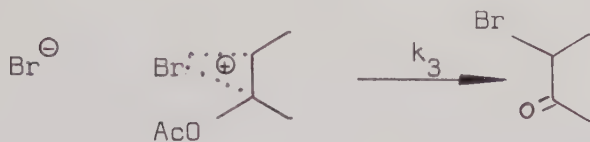
Le mécanisme suivant conduit à une équation de ce type :



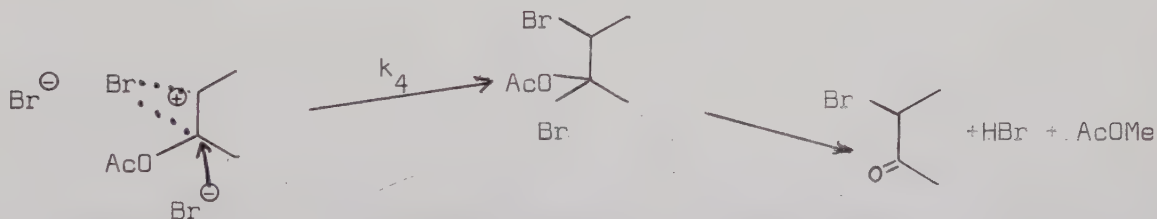
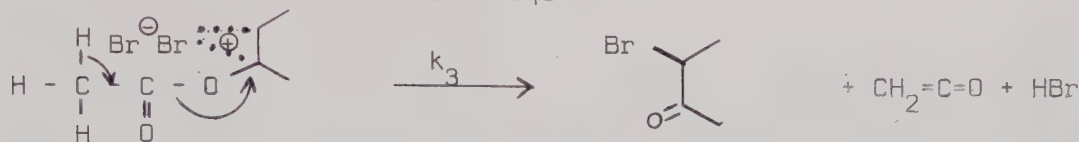
L'acétate d'énol réagit avec une molécule de brome libre pour donner l'ion bromonium et un ion bromure sous forme de paire d'ions. Cette réaction est réversible.



L'acétate d'énol réagit avec l'ion tribromure pour donner la même paire d'ions et un ion bromure. Cette réaction est également réversible.



L'ion bromonium conduit à la bromocétone par réaction avec un nucléophile du milieu (MeOH , MeO^- , ClO_4^- , $\text{Cl}_3\text{CCO}_2^-$) et peut être par décomposition suivant un mécanisme céténique.



L'ion bromonium réagit avec un ion bromure pour donner un acétoxy-3 dibromo-2-3 cholestane qui se décompose en bromocétone.

L'équation cinétique correspondant à un tel mécanisme est :

$$k = \frac{Kk_2k_4(\text{Br}^-)^2 + [Kk_2k_3 + k_1k_4] (\text{Br}^-) + k_1k_3}{(1+K(\text{Br}^-)) (k_{-1}+k_3 + \frac{k_{-2}+k_4}{2} (\text{Br}^-))}$$

Elle est identique à celle écrite plus haut, les expressions des constantes a, b, c et d étant :

$$a = \frac{Kk_2k_4}{k_{-1}+k_3} \quad b = \frac{Kk_2k_3 + k_1k_4}{k_{-1}+k_3} \quad c = \frac{k_1k_3}{k_{-1}+k_3} \quad d = \frac{k_{-2}+k_4}{k_{-1}+k_3}$$

Par combinaison de ces différentes constantes on tire :

$$k_1/k_2 = 86$$

$$k_4/k_3 = 29,4$$

La valeur 86 trouvée pour le rapport des réactions du brome et du tribromure est pratiquement identique à celle obtenue dans le cas de cholestène-2 et qui est égal à 84. La similitude de ces deux valeurs peut paraître étonnante car si le carbone C_2 porte une légère charge négative, il doit exister une répulsion électrostatique entre ce carbone et l'ion tribromure. Il semble qu'une telle répulsion soit négligeable. Ceci peut être dû à trois raisons : le faible poids ~~de la~~ forme avec répartition des charges par rapport à la forme de base; l'affaiblissement de la charge négative créée en C_2 par l'effet inductif attracteur du groupe acétate et l'éloignement des deux charges négatives. En effet, l'ion tribromure est linéaire, la charge négative est probablement située à l'opposé du pôle électropositif, la distance entre le carbone C_2 et la charge négative est alors de 6,5 Å environ. Supposons que la charge sur C_2 soit $0,05 e^-$ et que la constante diélectrique du milieu soit égale à celle du méthanol (32,6) (a). La répulsion se chiffrerait alors à 73 cal/mole ce qui est effectivement presque négligeable. Il est en fait assez difficile d'apprécier la constante diélectrique du milieu séparant les deux charges négatives existant avant la formation de l'état de transition.

Examinons maintenant le rapport des constantes k_4 et k_3 . La constante k_3 peut être décomposée en une somme de termes $k(N)$, N représentant un nucléophile du milieu. On peut considérer que le nucléophile le plus important est le méthanol lui-même. En effet, les ions perchlorates et trichloroacétates ne possèdent pas des propriétés nucléophiles. Le méthylate à pH 4 existe en concentration égale à 10^{-12} environ. La concentration du méthanol est 23,8N. Alors, si l'on suppose $k_3 = k'_3 (MeOH)$, on obtient $\frac{k_4}{k'_3} = 700$ et l'approximation que

nous avons faite sur les nucléophiles présents équivaut à une sous-estimation du résultat.

(a) Nous avons déjà traité dans la première partie de ces problèmes de constantes diélectriques effectives; nous y reviendrons plus bas, mais cette valeur de 32,6 est certainement surélevée.

Ce rapport élevé appelle deux commentaires:

D'abord, il signifie que le chemin préférentiel du bromonium produit passe par l'attaque de l'ion cyclique par un ion bromure. C'est ce que supposaient en 1954 BARTON et COOKSON (7).

Ensuite, il faut remarquer que cette préférence est sans doute due aux excellentes propriétés nucléophiles de l'ion bromure. Dans le traitement de SWAIN et SCOTT (45), le coefficient du bromure est égal à 3,89. Celui du méthanol n'est pas publié mais on peut le considérer comme voisin de celui de l'eau c'est-à-dire nul.

Alors $\log 700 = 3,89$ s. Le coefficient de sensibilité s est égal à 0,73 ce qui est une valeur tout-à-fait plausible. Rappelons que SWAIN et SCOTT ont publié des valeurs: $s=0,93$ pour l'ouverture de l'époxy-1,2 chloro-3 propane, $s=1,00$, pour l'ouverture de l'époxy-1,2 hydroxy-3 propane et $s=0,95$ pour l'ouverture du chloro-2 éthyl-épissulfonium de l'éthylène.

Le mécanisme proposé par BARTON (7) apparaît donc comme correct dans la mesure où les ions bromures constituent la majeure partie des nucléophiles présents dans le milieu.

2 - Effet de substituant.

Le tableau 17 indique les valeurs relatives des constantes de vitesse pour chaque face des acétates d'énols par rapport à la constante relative à la même face pour l'acétoxy-3 cholestanone 103. Il indique également dans chaque cas la différence apparente d'enthalpie libre d'activation avec la bromation conduisant à la bromo-2 cholestanone-3 correspondante.

Acétate d'énol	103	203	303	403	503	603	703
$100 \frac{k_{\alpha}}{k_{\alpha \text{ 103}} (a)}$	100 (b)	100	100	0,805	0,239	0,134	0,072
$\Delta(\Delta F^{\ddagger}) (c)$	-	-	-	+2,9	+3,6	+3,9	+4,3
$100 \frac{k_{\beta}}{k_{\beta \text{ 103}} (a)}$	100 (b)	100	50000	62	20,8	14,5	2,4
$\Delta(\Delta F^{\ddagger}) (c)$	-	-	-3,8	+0,3	+0,9	+1,2	2,2

Tableau 17 - Vitesse relative d'attaque du brome sur chacune des faces d'acétoxy-3- Δ^2 -stéroïdes.

a - $k_{\alpha \text{ 103}} (k_{\beta \text{ 103}})$ - Vitesse d'attaque de la face α (β) de l'acétoxy-3-cholestène-2.

b - La valeur 1 est affectée à la moyenne des vitesses α (β) de l'acétoxy-3 Δ^2 cholestène et de l'acétoxy 3 Δ^2 androstène en admettant que de dernier donne la même stéréochimie.

c - Différence d'énergie libre d'activation par rapport à la même face de l'acétoxy-3 cholestène-2 103.

L'examen des valeurs relatives aux cétones ne comportant pas de substituants polaires entraîne quelques remarques :

La non-identité des valeurs des interactions entre le brome et les méthyle axiaux en C₁₀₀ et C₅ a déjà été examinée plus haut.

Le vitesse de réaction par la face β du méthyl-5 α acétoxy-3 cholestène-2 est nettement plus faible que celle de la face β de l'acétoxy-3 cholestène-2. Il existe une différence de 0,3 kilo calorie/mole. Dans l'ion bromonium intermédiaire, le substituant acétate ne peut exister que dans deux

conformations (fig. 28). Dans l'une, le méthyle pointe vers le substituant axial en C₅, dans l'autre c'est l'oxygène du carbonyle qui pointe dans cette direction. La différence de 0,3 kilo calorie correspond à l'interaction entre le méthyl 5α et l'un ou l'autre de ces deux substituants.

A partir des valeurs obtenues pour les cétones non polaires, il est également possible de calculer l'énergie que réclame l'état de transition pour adopter la conformation quasi bateau lors de la réaction par la face inférieure.

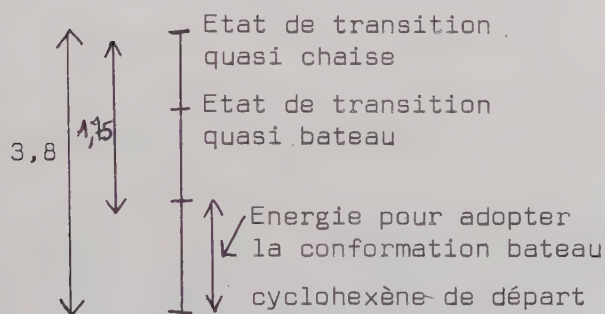
Trois méthodes de calcul sont possibles :

a - Examen des vitesses relatives d'attaque des faces non encombrées par les méthyles: attaque de la face β de l'acétoxy-3 estrène-2 et attaque de la face α des acétoxy-3 cholestène-2, androstène-2 ou estrène-2.

$$RT \log \frac{1,9 \cdot 10^8}{67000} = 2,0 \text{ kilo cal/mole}$$

b - Comparaison des vitesses d'attaque α et β de l'acétoxy-3 cholestène-2 :

$$RT \log \frac{67800}{3600} = 1,75 \text{ kilo cal/mole.}$$

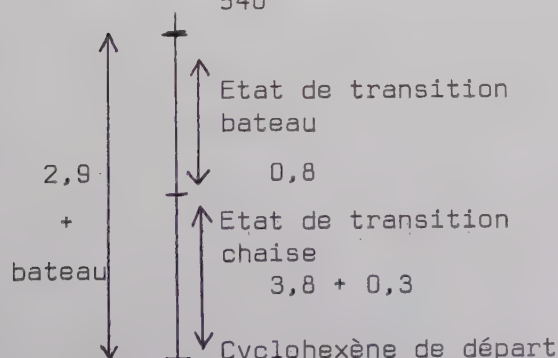


Dans l'état de transition quasi chaise, il existe une interaction brome méthyle égale à 3,8 kilo cal/mole.

Alors $3,8 - 1,75 = 2,0$ kilo cal/mole

c - Comparaison des vitesses d'attaque des faces α et β du méthyl 5α acétoxy-3 cholestène-2.

$$* RT \log \frac{2150}{540} = 0,8 \text{ kilo cal/mole}$$



Pour adopter la forme chaise, l'état de transition réclame $3,8 + 0,3 = 4,1$ k cal/mole.

Dans sa conformation bateau, il existe une interaction de 2,9 kilo cal/mole.

$4,9 - 2,9 = 2,0$ kilo cal/mole

Les trois modes de calcul possibles conduisent à la même valeur de 2,0 kilo cal/mole.

Pour des cyclohexanes, la différence d'énergie entre une chaise et un bateau est comprise entre 5,5 et 6 kilo calorie/mole (23). La valeur que nous obtenons indique que dans l'état de transition, la demi-chaise du cyclohexène n'est que relativement peu déformée.

Intéressons-nous maintenant à l'influence d'un substituant 5α . L'effet inductif attracteur des groupes chlore, fluor et nitrile ralentit la réaction. Le méthyle est légèrement donneur et devrait plutôt l'accélérer légèrement. L'effet inductif influe donc pour imposer la séquence :



Les interactions stériques jouent dans le même sens; elles ralentissent la réaction. La séquence ainsi favorisée est la suivante :



La séquence observée sur les deux faces $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{F} > \text{Cl} > \text{CN}$ peut donc être considérée comme une combinaison des deux précédentes, mais il est nécessaire d'examiner séparément la face α et la face β . En effet, les différences d'enthalpie libre d'activation avec la réaction de l'acétoxy-3 cholestène-2 sont plus importantes et plus groupées sur la face inférieure, (4,3 - 2,9 = 1,4) que sur la face supérieure (2,2 - 0,3 = 1,9). Il est normal que les valeurs obtenues soient élevées sur la face α car il y existe une interaction "pseudo diaxiale 1-4" entre le substituant en C_5 et le brome. L'étendue de la fourchette dans laquelle s'inscrivent ces valeurs réclame une interprétation plus fine du phénomène. Nous avons procédé comme pour le cas de la réduction des cétones et à partir d'hypothèses simples (voir Annexe), nous avons calculé les interactions électrostatiques dans l'ion bromonium entre la charge positive et les dipôles C-F, C-Cl et C-CN. Ces interactions sont égales à :

	Face α	Face β
F	2,7 kilo calorie/mole	6,4 kilo calorie/mole
Cl	3,4 -	6,7 -
CN	13,7 -	13,5 -

Nous avons vu plus haut que lors de l'attaque de la face supérieure du méthyl-5 α -acétoxy-3 cholestène-2, il existe une interaction entre le méthyl axial et l'acétate, qui s'élève à 0,3 kilo calorie par mole. Dans le cas du chlore et du nitrile cette interaction doit être proche de 0,2 kilo calorie par mole et elle est vraisemblablement nulle dans le cas du fluor.

On a alors :

$$6,40/\epsilon - 1,15\rho = 0,9 \text{ pour le composé fluoré.}$$

$$6,70/\epsilon - 1,10\rho + 0,2 = 1,2 \text{ pour le composé chloré}$$

$$13,50/\epsilon - 1,40\rho + 0,2 = 2,2 \text{ pour le composé cyané.}$$

Les valeurs $\epsilon = 15$ et $\rho = -0,7$ conduisent à :

1,2 au lieu de 0,9 kilo calorie/mole pour le fluor

1,4 au lieu de 1,2 " " " " " chlore

2,1 au lieu de 2,2 " " " " " nitrile.

L'effet stérique apparaît donc comme presque négligeable sur cette face. Les effets inductifs et électrostatiques y sont en outre presque équivalents.

Sur la face inférieure, il y a une interaction entre le brome et le substituant axial en C₅.

L'interaction entre le brome et un méthyle est égale à 2,9 kilo calorie/mole. Les deux groupes sont distants de 2,9 Å et la somme de leurs rayons de Van der Waals est égale à 3,95 Å. Le tableau 18 indique les valeurs des distances Br-X, la somme des rayons de Van der Waals du brome et du substituant X et l'interaction que nous estimons entre le brome et le substituant.

X	Br-X Å	ΣR Å	interaction kilo cal/mole
CH ₃	2,88	3,95	2,9
F	2,86	3,30	2,0
Cl	2,87	3,75	2,7
CN(b)	3,92	3,65	2,4

Tableau 18 - Distances Br-X - Interactions Br-X

(a) ΣR =somme des rayons de Van der Waals du brome et du substituant considéré (48)

(b) La distance est prise au milieu de la liaison C $\equiv$ N. Le groupe CN est supposé posséder la demi-épaisseur d'un noyau aromatique.

On obtient donc :

$$2,7/\epsilon - 1,15\rho + 2,0 = 3,6$$

$$3,4/\epsilon - 1,10\rho + 2,7 = 3,9$$

$$13,70/\epsilon - 1,40\rho + 2,4 = 4,3$$

Les valeurs $\epsilon=12$ et $\rho=-0,7$ conduisent à :

3,0 au lieu de 3,6 pour le fluor

3,8 au lieu de 3,9 pour le chlore

4,5 au lieu de 4,3 pour le nitrile.

Sur cette face, l'interaction totale se répartit donc à peu près équitablement entre le facteur stérique d'une part et les interactions polaires d'autre part. L'effet inductif est plus important que les interactions électrostatiques pour les composés chloré et fluoré; on observe l'inverse pour les composés cyanés.

La valeur de -0,7 obtenue pour ρ est nettement inférieure à celles proposées par YATES (-2,23, (28)) pour des styrènes et DUBOIS (-3,05 (22)) pour des oléfines $\alpha\beta$ substituées. Cependant, ces auteurs ne tiennent pas compte des éventuels effets dipolaires et ceci peut expliquer l'écart entre les valeurs publiées et celle que nous proposons.

Les valeurs qui conviennent le mieux pour les constantes diélectriques sont 12 pour la face inférieure et 15 pour la face supérieure; dans la cas de l'induction, nous trouvons 6 et 11. La constante pour la face inférieure est donc moins élevée dans les deux cas. Ceci n'est pas surprenant, car sur cette face, il ne se trouve pas d'atomes entre les charges interagissantes. Lorsque la charge se trouve sur la face supérieure, on peut imaginer que le carbone 2, le carbone 3 et les électrons de la liaison C_2-C_3 exercent probablement un effet d'écran qui augmente la constante diélectrique.

Bromation des méthoxy-3 cholestène-2.

DUBOIS, TOULLEC et BARBIER (14) ont noté que lors de la bromation d'oléfines, d'acétates d'énols et d'éthers d'énols, l'effet de structure sur la réactivité décroît lorsque celle-ci s'accroît. Nous obtenons le même effet:

Le méthoxy-3 méthyl 5 α cholestène-2 réagit avec le brome 5,5 fois plus rapidement que le méthyl-3 cyano 5 α cholestène-2. Et dans le cas des éthers d'énols ce rapport est égal à 20.

La stéréosélectivité varie également avec la réactivité. Lorsqu'elle celle-ci augmente le pourcentage d'attaque α décroît:

	AcO	MeO
H	5%	5%
CH ₃	20%	17%
CN	36%	22%

Les résultats obtenus avec les éthers d'énols permettent en outre la remarque suivante :

Les produits isolés dans les mêmes conditions (méthanol, milieu neutre, pas de bromure), avec un éther d'énol et avec un acétate d'énol sont un diméthylcétal et une bromocétone. On peut raisonnablement admettre que le méthanol réagit sur l'ion bromonium qui se forme à partir d'un acétate d'énol; le composé obtenu se décompose alors rapidement suivant un mécanisme cyclique à six centres (fig. 29). Lorsque c'est le bromure qui réagit avec l'ion bromonium, le mécanisme de décomposition est probablement le même, il conduit alors à de l'acide bromhydrique (fig. 30).

Notons que d'autres auteurs ont isolé des méthoxy-bromures (47) en opérant avec des oléfines dans du méthanol ne contenant pas d'ions bromures en quantité appréciable.

Ce dernier point permet de revenir au mécanisme de la réaction et ainsi de conclure cet examen de nos résultats :

- Mécanisme de la réaction.

- Les acétates d'énols réagissent avec le brome mais aussi avec l'ion tribromure qui doit donc être considéré comme possédant des propriétés électrophiles.

- L'intermédiaire réactionnel est un ion cyclique bromonium.
- Cet ion est dissymétrique.

- Dans une deuxième étape, l'ion bromonium réagit avec les nucléophiles présents dans le milieu, le meilleur nucléophile présent étant généralement l'ion bromure; les composés ainsi obtenus se décomposent pour donner une bromocétone.

- Effet des substituants

Une analyse des effets de substituants azotés doit tenir compte de trois facteurs: stérique, électrostatique et inductif.

- Lors de l'attaque de la face sur laquelle se trouve le substituant aucun de ces trois effets n'est négligeable.

- Lors de l'attaque de l'autre face, il existe une légère gêne stérique entre le substituant et le groupe acétate, mais les effets polaires l'emportent nettement dans le cas de substituants électronégatifs.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - E.J. COREY, J. Am. Chem. Soc., 78, 1179 (1956).
E.J. COREY, J. Am. Chem. Soc., 75, 2301 (1953).
E.J. COREY, Experimentia 9, 329 (1953).
- 2 - C. DJERASSI, N. FINCK, R.C. COOKSON et C.W. BIRD, J. Am. Chem. Soc., 82, 5488 (1960).
- 3 - J. VALLS et E. TOROMANOFF, Bull. Soc. Chim. France (1961) 756.
- 4 - a - J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1962) 189.
b - J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1962) 1866.
- 5 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France, (1966), 1884.
- 6 - R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1966) 1884.
- 7 - D.H.R. BARTON et R.C. COOKSON, Quarterly Reviews (1956) 10, 44.
- 8 - R. VILLOTI, H.J. RINGOLD et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 82, 5693 (1960).
- 9 - O.H. WHEELER et J.L. MATEOS, J. Org. Chem., 22, 605, 1957.
- 10 - a - O.H. WHEELER et O. ROSADO, J. Org. Chem., 26, 3016 (1961).
b - Steroid Reaction Mechanisms,
D.N. KIRK et M.P. HARTSHORN p. 163, Elsevier Publishing Company NY (1968).
- 11 - a - R.P. BELL et G.G. DAVIES, J. Chem. Soc., 29, 902 (1964).
b - R.P. BELL et alii, J. Chem. Soc., B, 36, 827 (1967).
- 12 - R.P. BELL et G.G. DAVIES, J. Chem. Soc., (1965) 353.
- 13 - a - P. ALCAIS et J.E. DUBOIS, J. Chim. Phys., 65, 1800 (1968).
b - J.E. DUBOIS et G. BARBIER, Bull. Soc. Chim. France (1965), 682.
- 14 - J.E. DUBOIS, J. TOULLEC et G. BARBIER, T.L. 51, 4485 (1970).
- 15 - H.B. HENBEST, Proc. Chem. Soc., (1963) 159.
- 16 - a - M. GAUDRY et A. MARQUET, Bull. Soc. Chim. France (1969), 4169, 4178.
b - F. EFFENBERGER, Ang. Chem. Int. Ed. (1969) 295.
- 17 - W. WALISH et J.E. DUBOIS, Ber. 92, 1028, (1959).
- 18 - K. YATES et W.V. WRIGHT, Can. J. Chem., (1963), 2882.
- 19 - J.E. DUBOIS et C. GARNIER, Bull. Soc. Chim. France, (1967) 4512.

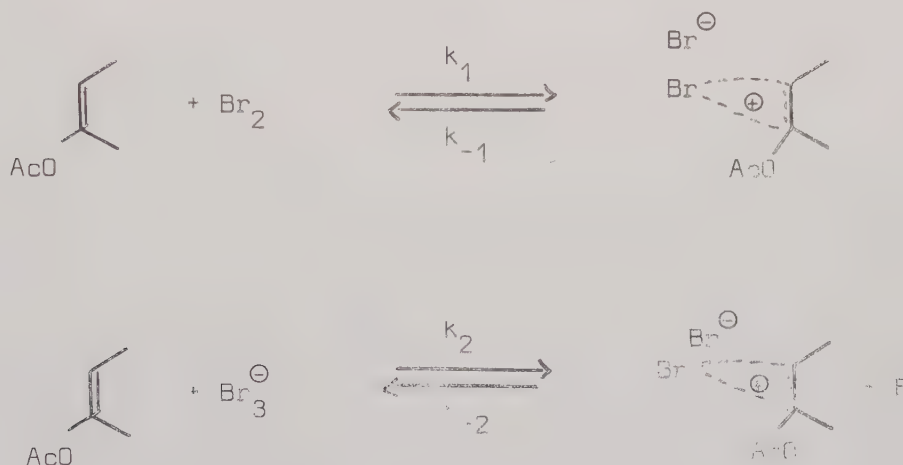
- 20 - L. ALTSCHULER et E. BERLINER, J. Am. Chem. Soc., 88, 58. 1966.
- 21 - A.E. ALEXANDER, J. Chem. Soc., (1954), 3376.
- 22 - J.E. DUBOIS et E. BIENVENUE GOETZ, Bull. Soc. Chim. France (1968), 2086, 2094.
- 23 - E.L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, p. 206, International Studies Edition, 1962.
- 24 - P.D. BARTLETT et D.S. TARBELL, J. Am. Chem. Soc., (58), 466, 1936.
- 25 - E. BERLINER et M.C. BECKETT, J. Am. Chem. Soc., 79, 1425, (1957).
- 26 - R.O.C. NORMANN et C.B. THOMAS, J. Chem. Soc. B (1967) 598.
- 27 - K. YATES et V.W. WRIGHT, Can. J. Chem. (1967) 167.
- 28 - K. YATES et V.W. WRIGHT, T.L. 24, 1927, 1965.
- 29 - J. ANOTSKY, A.C. DARBY, J.B.A. HAMILTON, J. Chem. Soc., B (1968) 739.
- 30 - R.P. BELL et D.R. MARSHALL, J. Chem. Soc., (1964) 2195.
- 31 - J.E. DUBOIS, F. GARNIER, Spectrochimica Acta 23A, 2279 (1967).
- 32 - R.P. BELL et T. SPENCER, J. Chem. Soc., (1959) 1157.
- 33 - G.A. DAH et J.M. BOLLINGER, J. Am. Chem. Soc., 89, 4744 (1967).
- 34 - J. STRATING, J.H. WIERINGA et H. WYNBERG, Chem. Comm., (1969) 907.
- 35 - J.E. DUBOIS et H. ROPARS, J. Chim. Phys. 65, 2000, 1968.
- 36 - R.P. BELL et J. ROBINSON, Proc. Roy. Soc., (1962) A 270, 411.
- 37 - R.P. BELL et E.V. RAMDSEN, J. Chem. Soc., (1958), 161.
- 38 - G. HEUBLEIN et P. UMBREIT, T. 24, 4733 (1968).
- 39 - Electrochimie dans les solvants non aqueux, CHARLOT, TREMILLON, Gauthier-Villars, Paris.
- 40 - J.L. DEBIONNE, Thèse 3ème Cycle, Nancy, 1970.
- 41 - J. PERICHON, 2ème thèse, Paris 1966.
- 42 - J.E. DUBOIS et H. HERZOG, Bull. Soc. Chim. France (1963) 57.
- 43 - J. LEVISALLES, G. TEUTSCH et I. TKATCHENKO, Bull. Soc. Chim. France (1969) 3194.
- 44 - V. SCHWARZ et S. HERMANECK, T.L. (1962) 609.
- 45 - C.G. SWAIN et C.B. SCOTT, J. Am. Chem. Soc., 75, 141, (1953).
- 46 - J.J. AARON et J.E. DUBOIS, Bull. Soc. Chim. France (1971) 603.
- 47 - J. CHRETIEN, M. DURAND et G. MOUVIER, Bull. Soc. Chim. France (1969) 1966.

ADDENDA

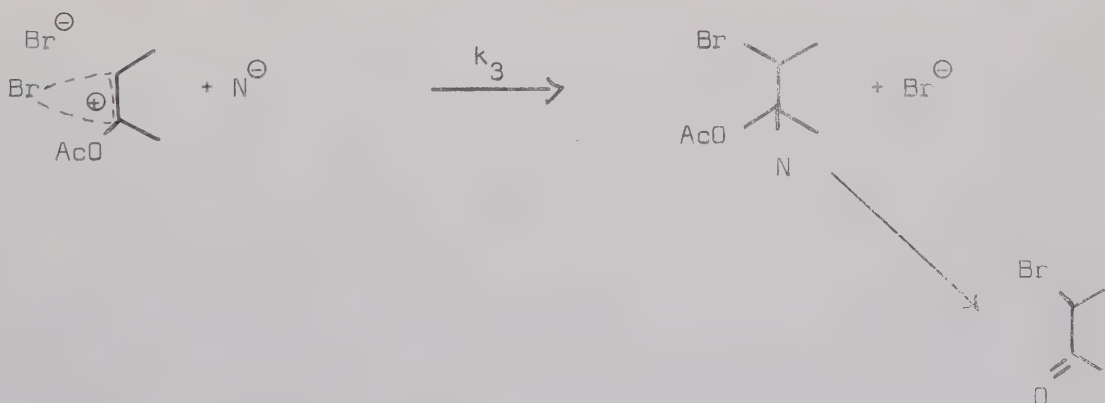
Expression de la loi cinétique

Le mécanisme de la réaction du brome sur les α,β-insat. des d'énol s'écrit ainsi :

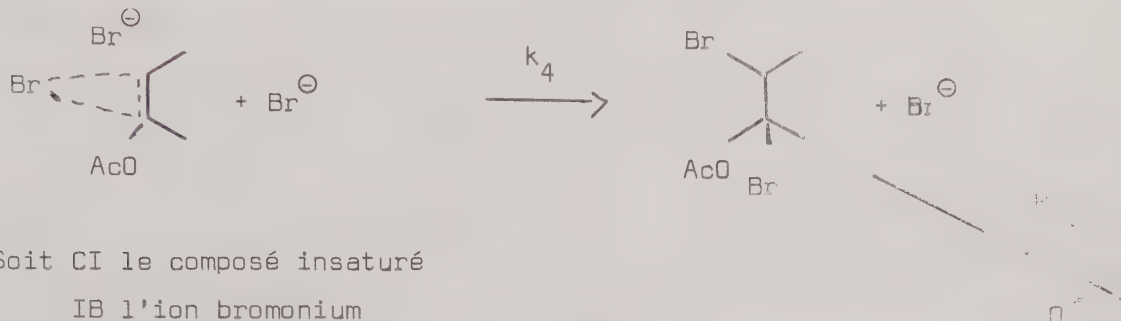
L'acétate d'énol réagit avec le brome et l'ion Br^- pour donner un ion cyclique bromonium sous la forme d'une paire d'ions. Ces deux réactions sont réversibles.



L'ion bromonium réagit avec un nucléophile du milieu pour conduire à un composé disubstitué puis à la bromocétone.



L'ion bromonium réagit avec un bromure pour donner un dérivé dibromé qui donnera ensuite la bromocétone.



Soit CI le composé insaturé

IB l'ion bromonium

Ecrivons qu'il n'y a pas accumulation d'ion bromonium dans le milieu :

$$k_1 [C.I.] \cdot [Br_2] + k_2 [C.I.] \cdot [Br_3^\ominus] = k_{-1} (IB) + k_{-2} (IB) \cdot [Br^\ominus] + k_3 [IB] + k_4 [IB] \cdot [Br^\ominus]$$

ce qui donne :

$$(IB) = \frac{k_1 [C.I.] \cdot [Br_2] + k_2 [C.I.] \cdot [Br_3^\ominus]}{k_{-1} + k_3 + (k_{-2} + k_4) [Br^\ominus]}$$

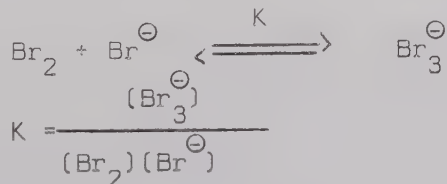
La vitesse de réaction est égale à :

$$+ \frac{d(\text{bromocétone})}{dt} = k_3 (IB) + k_4 (IB) [Br^\ominus]$$

c'est-à-dire :

$$\frac{d(\text{bromocétone})}{dt} = \frac{(k_3 + k_4 [Br^\ominus]) (k_1 [C.I.] [Br_2] + k_2 [C.I.] [Br_3^\ominus])}{k_{-1} + k_3 + (k_{-2} + k_4) [Br^\ominus]}$$

D'autre part dans le milieu le brome et les bromures sont en équilibre avec les tribromures.



c'est-à-dire $(\text{Br}_3^\ominus) = K(\text{Br}_2) (\text{Br}^\ominus)$

et $(\text{Br}_2) + (\text{Br}_3^\ominus) = (\text{Br}_2) (1 + K(\text{Br}^\ominus))$

L'expression de la vitesse s'écrit alors :

$$v = \frac{(k_3 + k_4(\text{Br}^\ominus)) (k_1(\text{C.I})(\text{Br}_2) + k_2(\text{C.I}) K(\text{Br}_2)(\text{Br}^\ominus))}{k_{-1} + k_3 + (k_{-2} + k_4)(\text{Br}^\ominus)}$$

Mais cette vitesse s'écrit aussi :

$$v = k_{\text{exp}} ((\text{Br}_2) + (\text{Br}_3^\ominus)) (\text{C.I}) = k_{\text{exp}} (\text{Br}_2) (\text{C.I}) (1 + K(\text{Br}^\ominus))$$

d'où, après simplification par $(\text{C.I})(\text{Br}_2)$

$$k_{\text{exp}} (1 + K(\text{Br}^\ominus)) = \frac{(k_3 + k_4(\text{Br}^\ominus)) (k_1 + k_2 K(\text{Br}^\ominus))}{k_{-1} + k_3 + (k_{-2} + k_4)(\text{Br}^\ominus)}$$

et

$$k_{\text{exp}} = \frac{Kk_2k_4(\text{Br}^\ominus)^2 + (k_1k_4 + Kk_2k_3)(\text{Br}^\ominus) + k_1k_3}{(1 + K(\text{Br}^\ominus)) (k_{-1} + k_3 + (k_{-2} + k_4)(\text{Br}^\ominus))}$$

qui est bien du type :

$$k = \frac{a(\text{Br}^\ominus)^2 + b(\text{Br}^\ominus) + c}{(1 + K(\text{Br}^\ominus)) (1 + d(\text{Br}^\ominus))}$$

avec

$$a = \frac{Kk_2k_4}{k_{-1} + k_3}$$

$$b = \frac{k_1k_4 + Kk_2k_3}{k_{-1} + k_3}$$

$$c = \frac{k_1k_3}{k_{-1} + k_3}$$

$$d = \frac{k_{-2} + k_4}{k_{-1} + k_3}$$

CONCLUSION

Lors de ce travail, nous avons :

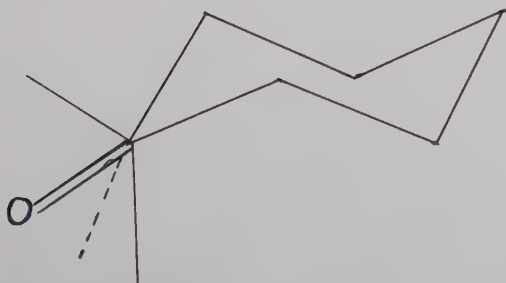
- Utilisé une méthode permettant de suivre la vitesse de réduction de cétones par un hydrure moyennement réactif.
 - Étudié l'influence de substituants axiaux sur la réactivité et la stéréochimie de réduction de céto-3 stéroïdes.
 - Montré que l'état de transition de la réaction est vraisemblablement plus proche du produit que du substrat.
 - Proposé une méthode d'interprétation des effets de substituants polaires sur la réactivité.
 - Mis au point une méthode permettant de suivre la consommation de brome lors de sa réaction avec des composés hautement réactifs.
 - Étudié l'influence de substituants axiaux sur la réactivité et la stéréochimie de bromation de céto-3 stéroïdes.
 - Étudié l'influence de la concentration des ions bromures sur la réactivité.
 - Proposé un mécanisme détaillé pour la réaction du brome sur les acétates d'énols.
 - Proposé une méthode d'interprétation des effets de substituants polaires sur la réactivité, méthode voisine de celle utilisée dans le cas de la réduction et parfaitement cohérente avec celle-ci.
- Nos résultats répondent parfaitement au problème posé au départ et qui consistait à étudier quantitativement l'influence de substituants moyennement éloignés sur la cinétique des réactions d'addition considérées. Ils permettent en outre de nuancer les interprétations relatives aux réductions des cétones par les hydrures mixtes et semblent apporter une explication définitive aux questions concernant la réaction du brome sur les acétates d'énols.

ANNEXE 1

Calcul des interactions électrostatiques dans l'état de transition de la réduction d'une cétone par un hydrure.

Pour calculer de telles interactions, il est nécessaire de partir d'hypothèses simples; celles que nous avons choisies sont les suivantes:

- La cyclohexanone de départ a la même forme qu'un cyclohexane dans sa conformation chaise; la liaison C=O est alors la bissectrice de l'angle que formerait les liaisons équatoriale et axiale dans le cyclohexane. La charge portée par l'atome d'oxygène est de $-0,38$ électron (1), celle portée par le carbone de $+0,38$ électron; la longueur de la liaison carbone-oxygène est de $1,22 \text{ \AA}$ (1).
- Dans un état de transition identique au produit, la liaison C-O occupe la position normale d'un substituant sur un cyclohexane. Sa longueur est égale à celle d'une liaison carbone oxygène dans un alcool c'est-à-dire $1,42 \text{ \AA}$ (2); la charge portée par l'oxygène est de 1 électron, celle portée par le carbone est nulle.
- Dans les cas intermédiaires, c'est-à-dire lorsque l'état de transition est intermédiaire entre le substrat et le produit nous admettons que la longueur de la liaison C-O, l'angle que fait cette liaison avec les positions équatoriales et axiales et les charges sur le carbone et l'oxygène varient linéairement.



Par exemple, si l'état de transition se situe aux six dixièmes du chemin qui séparent le substrat du produit la longueur de la liaison C-O sera :

$$1,22 + 0,6 (1,42 - 1,22) = 1,34 \text{ \AA}.$$

L'angle entre la position de la liaison de l'alcool final et sa position dans l'état de transition sera :

$$1/2 (109^{\circ}28') \times 0,4 = 24^{\circ}32'$$

La charge sur l'oxygène sera

$$-(0,38+0,6(1-0,38))=-0,75 \text{ électron,}$$

et celle sur le carbone

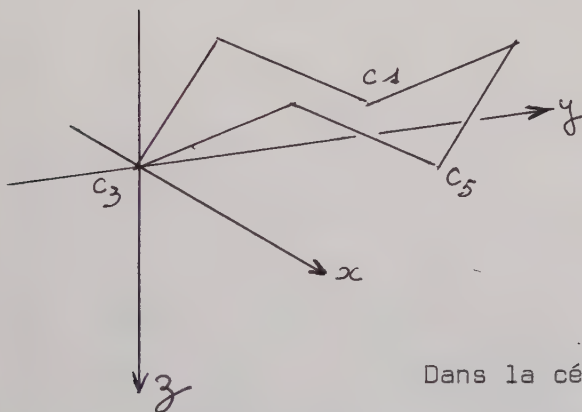
$$0,4 \times 0,38 = +0,15 \text{ électron.}$$

A partir de ces hypothèses, il est possible de calculer la position de l'atome d'oxygène, les charges portées par celui-ci et par l'atome de carbone du carbonyle, et les distances qui séparent les atomes dans la molécule.

Pour cela, nous avons défini un système d'axes et localisé chacun des atomes dans l'espace par rapport à ce trièdre de référence.

Le plan xoy passe par les trois atomes C_1 , C_3 , C_5 . L'origine est fixé en C_3 , l'axe des y passe par C_3 et par le milieu du segment C_1C_5 ;

l'axe des x lui est perpendiculaire; l'axe des z est perpendiculaire au plan des xy, c'est-à-dire qu'il est confondu avec la liaison axiale en C_3 . Les orientations sur ces axes sont définies sur la figure ci-contre. La détermination des positions des atomes dans un tel système est un problème de trigonométrie très simple.



Dans la cétone de départ on trouve :

$$C_5 \begin{pmatrix} 1,26 \\ 2,18 \\ 1,54 \end{pmatrix}$$

$$O \begin{pmatrix} 0 \\ -1,0 \\ 0,70 \end{pmatrix}$$

$$F \begin{pmatrix} 1,26 \\ 2,18 \\ 1,38 \end{pmatrix}$$

$$Cl \begin{pmatrix} 1,26 \\ 2,18 \\ 1,78 \end{pmatrix}$$

$$C \begin{pmatrix} 1,26 \\ 2,18 \\ 1,54 \end{pmatrix}$$

$$N \begin{pmatrix} 1,26 \\ 2,18 \\ 2,71 \end{pmatrix}$$

Dans l'alcool axial

$$O \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1,42 \end{pmatrix}$$

Dans l'alcool équatorial

$$O \begin{pmatrix} 0 \\ -1,31 \\ 0,18 \end{pmatrix}$$

Les coordonnées sont indiquées en Angstroems.

L'escalcul des distances est alors immédiat:

$$d = \sqrt{(x-x_1)^2 + (y-y_1)^2 + (z-z_1)^2}$$

Dans la cétone de départ :

C₃-C₅ : 2,52

C₃-F : 2,87

C₃-Cl : 3,08

C₃-C : 2,95

C₃-N : 3,70

O-F : 3,48

O-Cl : 3,59

O-C₅ : 3,49

O-C : 3,50

O-N : 3,96

Dans l'alcool axial :

O-F : 2,51

O-Cl : 2,54

O-C₅ : 2,89

O-C : 2,52

O-N : 2,82

Dans l'alcool équatorial :

O-F : 4,17

O-Cl : 4,36

O-C₅ : 3,76

O-C : 4,24

O-N : 4,92

Les distances sont indiquées en Angstroems.

Les distances de l'atome d'oxygène aux autres atomes se calculent de la même manière, nous ne reportons pas leurs valeurs ici :

- Pour calculer les charges sur les atomes de chlore, de fluor et sur le carbone C₅ nous avons admis que le chlorure de méthyle et le fluorure de méthyle les liaisons C-H ne sont pas polarisées. Les charges sont alors calculées à partir des liaisons C-Cl et C-F (2) et des moments dipolaires des composés cités (2).

Pour le chlore

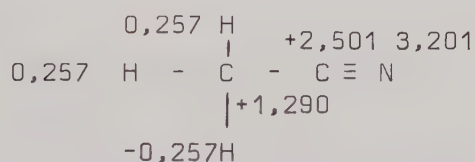
$$q = \frac{\mu}{1} = \frac{1,83}{1,78} = 1,03 \cdot 10^{-10} \text{ uescgs}$$

Pour le fluor

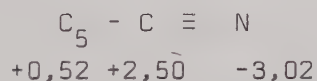
$$q = \frac{1,81}{1,38} = 1,30 \cdot 10^{-10} \text{ uescgs}$$

Le carbone 5 du stéroïde et l'halogène portent des charges égales et de signe opposé.

Nous avons traité différemment le cas du composé cyané. Dans l'acéto-nitrile, les liaisons C-H sont polarisées. Les charges portées par les atomes sont les suivantes (4) :



Nous admettrons que dans le stéroïde les liaisons C_5-C_4 , C_5-C_6 et C_5-C_{10} ne sont pas polarisées et que les charges sont alors



Connaissant les charges portées par les attaques et les distances interatomiques nous calculons les interactions en faisant la somme des termes du type $\frac{q \cdot q'}{r}$ dans laquelle q et q' sont les charges interagissantes et r la distance qui les sépare.

Pour une attaque β

Etat de transition	Interaction en kilo cal/mole		
	Fluor	chlore	cyano
substrat	1,6	1,8	3,6
0,5	2,2	1,8	-4,0
0,7	2,8	2,0	-3,3
0,8	3,2	2,5	-4,3
produit	4,6	3,5	-6,2

Pour une attaque α

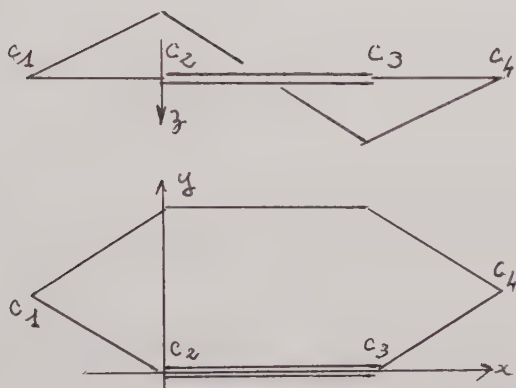
Etat de transition	Interaction en kilo cal/mole		
	Fluor	chlore	cyano
substrat	1,6	1,8	3,6
0,5	+0,2	-0,2	-2,1
produit	-2,3	-2,6	-7,9

Dans la discussion des résultats de la première partie, nous avons pris les valeurs obtenues pour un état de transition identique au produit.

- 1 - The Chemistry of the C carbonyl group, S. PATAI, Interscience Publishers N.Y. (1966).
- 2 - Physical Organic chemistry p.30, J. HINE; Mc Graw Hill Company NY (1956).
- 3 - C.K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell University Press. Ithaca NY, 1953, p.103.
- 4 - C. AGAMI, Communication personnelle, d'après J. JULLIEN, H. STAHL-LARIVIERE et A. TRAUTMANN, Bull. Soc. Chim. France (1966) 2398, et R.P. SMITH, T. REE, J.L. MAGEE et H. EYRING, J. Am. Chem. Soc., 73, 2263, (1961).

ANNEXE 2

Calcul des interactions dans l'état de transition de la réaction du brome sur les acétates d'énols.



Nous admettons dans ce cas que l'état de transition est proche du substrat et en particulier que la liaison C_2C_3 a une longueur de 1,34 Å et que les atomes C_1 , C_2 , C_3 et C_4 sont coplanaires. Le trièdre de référence choisi a pour origine le carbone C_2 ; l'axe des x est l'axe de la liaison C_2C_3 ; l'axe des y est perpendiculaire à celui-ci dans le plan des carbones $C_1C_2C_3C_4$; l'axe des z étant perpendiculaire aux deux premiers. Les orientations des axes sont définies sur la figure ci-contre.

- La liaison C_2Br est perpendiculaire au plan des carbones $C_1C_2C_3$ et C_4 .
- Les charges sur les atomes C_5 , F, Cl, C, N sont les mêmes que dans l'annexe 1.
- Il existe une charge positive entière au centre de gravité du triangle C_2C_3Br .

Les positions des atomes par rapport à ce trièdre sont les suivantes :

C_5	$\begin{pmatrix} 1,34 \\ 2,52 \\ -0,38 \end{pmatrix}$	F	$\begin{pmatrix} 1,34 \\ 2,52 \\ -1,76 \end{pmatrix}$	Cl	$\begin{pmatrix} 1,34 \\ 2,52 \\ -2,16 \end{pmatrix}$	C	$\begin{pmatrix} 1,34 \\ 2,52 \\ -1,92 \end{pmatrix}$	N	$\begin{pmatrix} 1,34 \\ 2,52 \\ -3,09 \end{pmatrix}$
Br	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \pm 1,88 \end{pmatrix}$	charge $\oplus$	$\begin{pmatrix} 0,45 \\ 0 \\ \pm 0,63 \end{pmatrix}$						

Les coordonnées sont exprimées en Angstroems.

Les distances sont alors :

- Attaque α

charge $\oplus$ - C ₅	2,68 Å	charge $\oplus$ - F	2,90 Å
charge $\oplus$ - Cl	3,07 Å	charge $\oplus$ - C	2,98 Å
charge $\oplus$ - N	3,62 Å		

- Attaque β

charge $\oplus$ - C ₅	2,84 Å	charge $\oplus$ - F	3,58 Å
charge $\oplus$ - Cl	3,87 Å	charge $\oplus$ - C	3,70 Å
charge $\oplus$ - N	4,57 Å		

Connaissant les charges et les distances nous calculons ici aussi les interactions en faisant la somme des termes du type qq'/r , on obtient:

Attaque α :

Fluor 2,7 kilo cal/mole chlore: 3,4 kilo cal/mole cyano: 13,70 kilo cal/mole

Attaque β :

Fluor 6,5 kilo cal/mole chlore 6,7 kilo cal/mole cyano: 13,50 kilo cal/mole

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les points de fusion ont été pris sur platine chauffante sous microscope Reichert. Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés en solution dans le chloroforme sur polarimètre automatique Jouan; les dispersions rotatoires et les dichroïsmes circulaires en solution dans le dioxanne sur spectropolarimètre Fica; les spectres IR sur spectrophotomètre Beckman IR 10, et Perkin-Elmer 457 et les spectres de RMN sur appareils Varian A-60 et Jeol H 60.

- Les longueurs d'onde en dichroïsme circulaire et en dispersion rotatoire sont exprimées en nanomètre, les nombres d'ondes en IR en cm^{-1} , les déplacements chimiques en RMN en millièmes par rapport au tétraméthyl-silane comme référence interne, les constantes de couplages et les largeurs à mi-hauteur sont exprimées en hertz.

- La présentation du D.C. suit les recommandations suivantes: on donne le point de départ de la courbe et si possible le point d'arrivée, ainsi que tous les points remarquables, en indiquant la valeur de $\Delta\epsilon$, la valeur de la longueur d'onde ainsi que la largeur à mi-hauteur.

- Les concentrations pour la mesure du pouvoir rotatoire et pour les spectres de DC sont exprimées en gramme pour 100ml.

- Les microanalyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse du CNRS et par le service de Microanalyse de la Faculté des Sciences de Paris (M. DORME).

- Par identification à un échantillon authentique, on entend :

- Même Rf en chromatographie sur couche mince (CCM),
- Spectres IR superposables,
- Spectres RMN identiques,
- même point de fusion,
- point de fusion de mélange non abaissé.

- La méthode habituelle d'isolement comporte une dilution éventuelle du milieu réactionnel par l'eau, une extraction par un solvant organique, des lavages de la phase organique par de l'eau et éventuellement, une solution diluée d'acide chlorhydrique, une solution saturée de NaHCO_3 , une solution de NaCl , un séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous vide.

- L'éther de pétrole employé est l'éther de pétrole Eb:40.65°C.
- La technique de CCM a été systématiquement utilisée pour vérifier la pureté des produits et suivre l'évolution des réactions.
- La silice utilisée pour les plaques est la "Kieselgehl G (ou H) march Stahl" (Merck). Le gel de silice utilisé pour la chromatographie sur colonne est le "Kieselgehl 0,05-0,2mm" (Merck).

Série de la cholestanone-3 100

Cholestanols 3 α , 102 et 3 β , 101

A une solution de cholestanone, 100 (267mg) dans le tétrahydrofurane (20ml), on ajoute du triterbutoxyaluminohydrure de lithium (500mg). Après 1h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince de silice.

On isole par polarité croissante :

Le cholestanol 3 α , 102, F : 181 Litt.(1): 181-183 Rdt 9,3%

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ c=0,11 Litt. (1): $[\alpha]_D^{25} = +24,0^\circ$

Le cholestanol 3 β , 101, F : 141 Litt. (1):141 Rdt 90,7%

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ c=0,13 Litt.(1) : $[\alpha]_D^{25} = +22,7^\circ$

Acétoxy-3 cholestène-2, 103

On chauffe au reflux pendant 1h une solution de la cétone 100 (500mg) dans l'acétate d'isopropényle (15ml) contenant une goutte de H₂SO₄, puis on isole de la manière habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (35g). Le mélange éther de pétrole-éther 49/1 élue le produit qui est recristallisé dans le mélange éther-méthanol (Rdt 90%).

F=90-91°C Litt (1) 90°C

$[\alpha]_D^{55} = +55^\circ$ c=0,10 Litt.(1) $[\alpha]_D^{55} = 56,9$.

Bromation de l'acétoxy-3 cholestène-2 103.

A une solution de l'acétate d'énol 103 (100mg), et de tampon acétique (10⁻²N) dans le méthanol (100ml), on ajoute du brome (40mg). La solution se décolore en quelques secondes. On isole de la manière habituelle et évapore l'extrait éthéré à froid. Le brut est composé de deux produits dont l'un est largement majoritaire. La courbe de dispersion rotatoire du brut indique qu'il contient 95% de bromo-2 α cholestanone-3 105.

Dispersion rotatoire (dioxanne, c=0,27).

$[\Phi]_{400} = +425^\circ$ $[\Phi]_{320} = +1270$ (maximum) $[\Phi]_{270} = -1260$ (minimum)

$[\Phi]_{255} = -1050^\circ$ (fin de courbe).

Diméthoxy-3-3 cholestane 106

La cholestanone-3 100 (2g) est chauffée à reflux avec de l'acide p-toluènesulfonique (100mg) dans le méthanol (50ml), pendant 1h (contrôle par CCM analytique). On neutralise alors l'acide par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol puis laisse cristalliser par refroidissement. On obtient le céta 106 (2g) dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante.

Méthoxy-3 cholestène-2 107

Le céta 106 est chauffé sous vide dans un bain de vapeur de naphthalène (environ 210°) pendant 1h. Le dégagement de méthanol ayant cessé, on laisse refroidir, dissout dans l'éther de pétrole et filtre sur une colonne d'alumine basique Merck (30g). L'éther de pétrole pur élue l'éther d'énol 107.

F=95°C ; $[\alpha]_D^{+66} (c=0,3)$

IR: 1675, 1205 et 1175cm⁻¹

RMN : 1H à 4,33ppm, $T=9\text{Hz}$; 3H à 3,39ppm

Analyse C ₂₈ H ₄₈ O	Calc.	C 83,93	H 12,08
	Tr.	83,99	12,38

Litt. (2) F=100-101°C; $[\alpha]_D = +61^\circ$

(3) F= 95-97°C $[\alpha]_D = +89^\circ$

Bromation du méthoxy-3 cholestène-2 107

A une solution de l'éther d'énol 107 (100mg) et de tampon acétique (10⁻²N) dans le méthanol (100ml), on ajoute du brome (40mg). La décoloration est immédiate. On isole de la manière habituelle. Le brut se décompose de deux produits dont l'un est largement majoritaire.

RMN: d de d à 4,10ppm $J_1=12\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$ 1H

singulet à 3,35ppm	} 6H
singulet à 3,32ppm	
singulet à 3,15ppm	
singulet à 3,12ppm	

La RMN indique la présence des bromo-2 α et bromo-2 β diméthoxy-3-3 cholestane 109 et 108 et permet de calculer la teneur du mélange en chacun des deux épimères.

Bromo-2 α diméthoxy-3-3 cholestane 109

Par cristallisation du brut précédent dans le méthanol, on isole le bromo-2 α diméthoxy-3-3 cholestane 109.

F=137°C

RMN : quadruplet à 4,1ppm $J_1=5\text{Hz}$; $J_2=13\text{Hz}$

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_2\text{Br}$	Calc.	C 68,20	H 10,06	Br 15,67
	Tr.	68,70	10,01	15,74

Litt.(2): F=135-137°C.

Série de l'androstanone 200

Androstanone-3 200

Dans un ballon de 50ml contenant une solution d'hydroxy-3 β androstanone-17 210 (3g) dans l'éther diéthylique du diéthylène glycol (25ml), on introduit de l'hydrate d'hydrazine (15ml) et de la potasse (3g). On chauffe sous reflux au bain métallique à 100° pendant 1h puis distille l'eau et l'hydrazine. On chauffe à nouveau sous reflux durant 2h, le bain métallique étant maintenu à 200°C. Après refroidissement, on isole l'hydroxy-3 β androstane 201 dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante. L'hydroxy-3 β androstane 201 est oxydé par l'anhydride chromique dans l'acétone selon la méthode de JONES. Le procédé habituel d'extraction fournit la cétone 200 qui est purifiée par chromatographie sur couche de silice puis recristallisée dans le méthanol/ (Rdt global 60%).

F = 103° $[\alpha]_D = +20^\circ$ (c=0,3)

Litt. (7) : F=103-105° $[\alpha]_D = +18^\circ$

Androstanols-3 β et 3 α 201 et 202

A une solution d'androstanone-3 200 (250mg) dans le tétrahydrofuranne (30ml), on ajoute du tritertiobutyloxyaluminiumhydru de lithium (1g). Après 1h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince de silice.

On isole par polarité croissante.

L'androstanol-3 α 202 (Rdt 8%)

F=146°C $[\alpha]_D = +3^\circ$

Litt. (6) F=145-146°C ; $[\alpha]_D = +2 \pm 2^\circ$

L'androstanol-3 β 201 (Rdt 92%)

F=149°C ; $[\alpha]_D = -1^\circ$

Litt. (7) F=148-152° ; $[\alpha]_D = -1,5 \pm 1,5^\circ$

Acétoxy-3 androstène 203

On chauffe au-reflux pendant 1h, une solution de la cétone 200 (450mg) dans l'acétate d'isopropényle (15ml) contenant une goutte de H₂SO₄, puis on isole de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (60g). Le mélange éther de pétrole-éther 29/1 élue le produit qui est recristallisé dans le mélange éther-méthanol (Rdt 95%).

F=100-102°C

RMN: multiplet à 5,2ppm $\Gamma=11\text{Hz}$ 1H; singulet à 2,0ppm 3H

singulet à 0,82ppm 3H, singulet à 0,7ppm 3H

Analyse C₂₁H₃₂O₂ Calc. C 79,69 H 10,19

Tr. 79,41 10,09

Série de l'estrane-3 300

Estrane-3 : cette cétone a été préparée selon J. ALAIS (4).

F=36-40° $[\alpha]_D = +52^\circ$

Litt. (4) F=36-40°C; $[\alpha]_D = +52^\circ$

Estrenols-3 β 301 et 3 α 302

A une solution d'estrane-3 300 (200mg), dans le tétrahydrofur (20ml), on ajoute du tri-tert-butylalumine hydrure de lithium (400mg). Après 1h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince de silice.

On isole par polarité croissante:

- L'estranol 3 α 302 (Rdt 24%).

F=130-132°C

IR(CCl₄): bande à 3635cm⁻¹

RMN (CCl₄): massif à 4,0ppm Γ =8Hz 1H
singulet à 0,7ppm 3H

Analyse C ₁₈ H ₃₀ O	Calc. %	C 82,37	H 11,57
	Tr.	82,01	11,38

- L'estranol-3 β 301 (Rdt 76%)

F=134°

IR(CCl₄) ; bande à 3630cm⁻¹

RMN(CCl₄) : massif à 3,45ppm Γ =25Hz 1H
singulet à 0,7ppm 3H

Analyse C	Calc. %	C 82,37	H 11,57
	Tr.	82,37	11,59

Acétoxy-3 estrène-2 et -3 303 et 310

On chauffe au reflux pendant 1h une solution de la cétone 300 (1g) dans l'acétate d'isopropényle (20ml) contenant une goutte de H₂SO₄, puis on isole de la manière habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (60g).

Le mélange éther de pétrole-éther 24/1 élue une fraction (210mg) riche en acétoxy 3 estrène-3 310.

F=71°

RMN (CCl₄) : multiplet à 5,25ppm Γ =12Hz) 1H
singulet large à 5,05ppm Γ =4Hz)
singulet à 2,0ppm 3H
singulet à 0,7ppm 3H

Le mélange éther de pétrole-éther 1/19 élue une fraction (744mg) riche en acétoxy-3estrène-2 303.

F=67°

RMN (CCl₄) : multiplet à 5,25ppm $\Gamma=12\text{Hz}$ }
singulet large à 5,05ppm $\Gamma=4\text{Hz}$ } 1H

singulet à 2,0ppm 3H

singulet à 0,7ppm 3H

Analyse C ₂₀ H ₃₀ O ₂	Calc. %	C 79,41	H 9,99
	Tr.	79,35	10,07

Bromation de 1'acétoxy-3 estrène-2 303

A une solution de 1'acétate d'énol 303 (100mg) et de tampon acétique (10⁻²N) dans le méthanol (100ml), on ajoute du brome (55mg). La décoloration est immédiate. On isole de la manière habituelle et évapore l'extrait étheré à froid.

Le brut contient quatre produits dont l'un est largement majoritaire (~ 95%).

Dichroïsme circulaire (dioxanne):: $\Delta\epsilon=0,49$ (à 310) $\Gamma=55$

RMN : multiplet à 4,40ppm $\Gamma=12\text{Hz}$ 1H

On dissout le brut (50mg) dans le méthanol (50ml) et ajoute une goutte d'acide bromhydrique. Lorsque la composition du mélange n'évolue plus (contrôle par CCM analytique), on isole de la manière habituelle et évapore les extraits étherés à froid.

Le brut contient quatre produits dont l'un est largement majoritaire.

D.C. (Dioxanne) : $\Delta\epsilon = 0,10$ (300) $\Gamma=60\text{Hz}$

L'examen des courbes de dichroïsme circulaire montre que la bromation de 1'acétoxy-3 estrène-2 conduit presque exclusivement à la bromo-2 β estranone-3 304.

Série de la méthyl-5 α cholestanone-3 400

Méthyl-5 α cholestanone-3 400

Cette cétone est obtenue par le procédé de NADATA et alii (5) avec un rendement de 90%.

F=169°C ; $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$

Litt. (5) F=168-169°; $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$

Réduction de la méthyl-5 α cholestanone-3 400

A une solution de la cétone (200mg) dans le tétrahydrofuranne (25ml) on ajoute du tritertibutoxyaluminohydrure de lithium (700mg). Après 5h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la manière habituelle, le produit brut est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 91.9 élue le méthyl-5 α cholestanol-3 α 402 (Rdt 83%).

F=122-123°C

IR(CCl₄): bande à 3630cm⁻¹

RMN (CCl₄): Multiplet à 4,0ppm $\Gamma=10\text{Hz}$ 1H

Analyse C ₂₈ H ₅₀ O	Calc. %	C 83,51	H 12,52
---	---------	---------	---------

Tr.	81,34	12,01
-----	-------	-------

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le méthyl-5 α cholestanol-3 β (Rdt 17%).

Méthyl-5 α cholestanol-3 β 401

A une solution de la cétone 400 (120mg) dans l'éthanol (20ml) au reflux on ajoute du sodium (300mg) par petites portions. Lorsqu'il ne reste plus de cétone (contrôle par CCM analytique) on isole de la manière habituelle et chromatographie le brut sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 91/9 élue le méthyl-5 α cholestanol-3 α (Rdt 4%).

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue le méthyl-5 α cholestanol-3 β 401. Rdt: 96%.

F=136°C

IR(CCl₄): bande à 3625cm⁻¹

RMN(CCl₄): massif à 3,90 Γ =25Hz 1H

Analyse C ₂₈ H ₅₀ O	Calc. %	C 83,51	H 12,52
		C 83,20	12,49

Acétoxy-3 méthyl-5 α cholestène-2 403

On chauffe sous reflux pendant 1h une solution de la cétone 400 (120mg) dans l'acétate d'isopropényle (10ml) contenant une goutte de H₂SO₄ puis on isole de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (10g). Le mélange éther de pétrole-éther 49-1 élue le produit qui est recristallisé dans le mélange éther-méthanol (Rdt 95%).

F=86° ; $[\alpha]_D^{+40} = +0,15$

Litt.(8) F=96-97° $[\alpha]_D = 42,5^\circ$

Méthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2 407

La méthyl-5 α cholestanone-3 400 (2g) est chauffée à reflux avec de l'acide p-toluène sulfonique (100mg) dans le méthanol (50ml) pendant 1h (contrôle par CCM analytique). On neutralise alors l'acide par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol puis laisse cristalliser par refroidissement. On obtient le cétal 406 (2g) dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante.

Le cétal 406 est chauffé sous vide dans un bain de vapeur de naphthalène (environ 210°) pendant 1h. Le dégagement de méthanol ayant cessé, on laisse refroidir, dissout dans l'éther de pétrole et filtre sur une colonne d'alumine basique Merck (30g). L'éther de pétrole pur élue l'éther d'énol 407.

F=119°C

IR(CCl₄): bandes à 1675, 1205 et 1175cm⁻¹

Analyse C ₂₉ H ₅₀ O	Calc. %	C 83,99	H 12,15
	Tr.	83,03	12,20

Bromation du méthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2 407

A une solution de l'éther d'énol 407 (100mg) et de tampon cinétique (10^{-2} N) dans le méthanol (100ml) on ajoute du brome (40mg). La décoloration est immédiate. On isole de la manière habituelle. Le brut se compose de deux produits dont l'un est majoritaire.

RMN : massif à 4,30ppm $\Gamma=9\text{Hz}$)
deux à 4,10ppm (masqué par le massif) } 1H
singulet large à 3,35ppm $\Gamma=2,5\text{Hz}$)
singulet large à 3,17ppm $\Gamma=2,5\text{Hz}$ } 6H

La RMN indique la présence des bromo-2 α et bromo-2 β méthyl-5 α diméthoxy-3-3 cholestène 409 et 408 et permet de calculer la composition du mélange en chacun des deux épimères.

Série de la fluoro-5 α cholestanone-3 500

Fluoro-5 α cholestanone-3 500

Cette cétone est préparée à partir du cholestérol 1 selon la méthode de BARNES et DJERASSI (9b).

F=152° $[\alpha]_D^{20}=+35^\circ$ c=0,2
Litt. (9) F=150-152°C $[\alpha]_D^{20}=+36^\circ$

Réduction de la fluoro-5 α cholestanone-3 500

A une solution de la cétone 500 (250mg) dans le tétrahydrofurane (20ml) on ajoute du tritertiobutoxyaluminiumhydruure de lithium (600mg). Après 1h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince de silice. On isole par polarité croissante.

- le fluoro-5 α cholestanol-3 α 502 (Rdt 55%)

F=117°C $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ c=0,28

Litt. (9) : F=116-118°C $[\alpha]_D^{20} = +28$.

IR(CCl₄) : 3610cm⁻¹

RMN(CCl₄) : massif à 3,78ppm $\Gamma=13\text{Hz}$ 1H

- le fluoro-3 β cholestanol-3 β 501 (Rdt 45%).

F=133°C $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ c=0,4

Litt. (9) F=133° 137-138° $[\alpha]_D^{20} = +22,6^\circ$

IR(CCl₄) : bande à 3635cm⁻¹

RMN(CCl₄) : multiplet à 3,83ppm $\Gamma=25\text{Hz}$ 1H

Acétoxy-3 fluoro-5 α cholestène-2 503

A une solution de la cétone 500 (2g) dans l'anhydride acétique (25ml) on ajoute de l'acide dinitro-2-4 benzène sulfonique (400mg). Après 48h d'agitation à la température ordinaire, on isole de la manière habituelle et chromatographie le produit brut sur gel de silice (120g). Le mélange éther de pétrole-éther 4/1 élue l'acétoxy-3 fluoro-5 α cholestène-2 503 que l'on recristallise dans le mélange éther méthanol.

F=143°C $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (c=0,4) -1

IR(CCl₄) : bande à 1750 et 1215cm

Litt. (9a) : F=144°C $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$

Bromation de l'acétoxy-3 fluoro-5 α cholestène-2 503

A une solution de l'acétate d'énol 503 (100mg) et de tampon acétique (10⁻²N) dans le méthanol (100ml), on ajoute du brome (40mg). La solution se décolore en quelques minutes. On isole de la manière habituelle et évapore l'extrait éthéré à froid. Le brut est composé de deux produits dont l'un est largement majoritaire. La courbe de dichroïsme circulaire du brut indique qu'il contient 83% de bromo-2 β fluoro-5 α cholestanone-3 504.

D.C. (Dioxanne) 0(380) +3,68(309) maximum $\Gamma=47$ 0(265) fin de courbe.

Série de la chloro-5 α cholestanone-3 600

Chloro-5 α cholestanone-3 600

Cette détone est préparée selon JACQUESY et LEVISALES (8)

F=150°C $[\alpha]_D = +32^\circ$ c=0,2

Litt.(8) : F=151-152° $[\alpha]_D = +32^\circ$

Analyse. C ₂₇ H ₄₅ Cl O	Calc. %	C 77,0	H 10,80	Cl 8,40
	Tr.	77,13	10,83	8,42

Réduction de la chloro-5 α cholestanone-3 600

A une solution de la chloro-5 α cholestanone-3 600 (200mg) dans le tétrahydrofuranne (20ml) on ajoute de tritertiobutoxyalumohydrure de lithium (500mg). Après 5h d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, les extraits éthérés étant évaporés à froid, le produit est chromatographié sur couche mince de silice. On isole par polarité croissante.

le chloro-5 α cholestanol-3 α 602 souillé de cholestérol 1 (Rdt 50%)

RMN (CCl₄) : massif à 3,85 ppm $\Gamma=11\text{Hz}$ 1H

Le chloro-5 α cholestanol-3 β 601 (Rdt 50%)

F=128°C

Litt. (10) F=128-129°C

RMN (CCl₄) : multiplet à 4,22ppm $\Gamma=25\text{Hz}$ 1H

Acétoxy-3 chloro-5 α cholestène-2 603

A une solution de la cétone 600 (800mg) dans l'anhydride acétique (15ml) on ajoute de l'acide dinitro-2,4 benzène sulfonique (200mg). Après 48h d'agitation à la température ordinaire, la solution est versée sur un mélange de glace et d'acétate de sodium et le produit est isolé de la manière habituelle. Le produit brut est filtré dans l'éther de pétrole sur alumine neutre (5g) puis cristallisé à froid dans l'éther.

F=142°C $[\alpha]_D = +36^\circ$ c=0,3

Litt.(8) : F=141-142°C $[\alpha]_D = +38^\circ$.

Bromation de l'acétoxy-3 chloro-5 α cholestène-2 603

A une solution de l'acétate d'énol 603 (100mg) et de tampon acétique (10^{-2} N) dans le méthanol (100ml), on ajoute du brome (40mg). Au bout de 40mn (contrôle par CCM) on isole le produit de la manière habituelle et évapore l'extrait éthéré à froid. La courbe de dispersion totale brut indique qu'il est composé de 85% de bromo-2 β chloro-5 α cholestanone-3 624 et de 15% de bromo-2 α chloro-5 α cholestanone-3 605.

DR (dioxanne) $c=0,2$ $[\Phi]_{600}^{+400^{\circ}}$ $[\Phi]_{400} = +1750^{\circ}$

$[\Phi]_{350} = +4800^{\circ}$ $[\Phi]_{338} = +5700$ (maximum) $[\Phi]_{300} = -400^{\circ}$ fin de courbe.

Série de la cyano-5 α cholestanone-3 700

Cyano-5 α cholestanone-3 700

Cette cétone est préparée selon NAGATA et coll. (11).

F=182-184°C $[\alpha]_D^{+48^{\circ}}$ ($c=0,4$)

Litt.(11) F=182-184°C $[\alpha]_D^{+47^{\circ}}$

Cyano-5 α cholestanols-3 α 702 et 3 β 701

A une solution de cyano-5 α cholestanone-3 700 (300mg), dans le tétrahydrofurane (20ml), on ajoute du tritertiobutyloxyalumino hydrure de lithium (700mg). Après deux heures d'agitation à la température ordinaire et isolement de la façon habituelle, le produit brut est chromatographié sur couche mince de silice. On sépare par polarité croissante.

- le cyano-5 α cholestanol-3 β 701 (Rdt=11,5%) que l'on recrystallise dans le mélange éther-méthanol.

F=142°C

IR(CCl_4): bandes à 3630, 3525 cm^{-1} (OH libre et lié intermoléculairement), 2210 cm^{-1} ($C \equiv N$).

Litt.(3) : F=142°C IR : 3640, 3543, 2210 cm^{-1}

RMN(CCl_4) : massif à 4,10ppm. $\Gamma=25Hz$ 1H

- le cyano-5 α cholestanol-3 α 702 (Rdt 88,5%) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol.

F=183°C

IR(CCl₄) : bandes à 3625, 3480 cm⁻¹ (OH libre et lié intermoléculairement),
2210cm⁻¹ (C $\equiv$ N).

Litt.(3): F=183-184° IR= 3629, 3546 et 2210cm⁻¹

RMN (CCl₄) : massif à 4,05ppm Γ = 10Hz 1H

Acétoxy-3 cyano-5 α cholestène-2 703

Préparé selon LEVISALLES et coll. (12).

F=178°C $[\alpha]_D = +48^\circ$ c=0,3

IR(CCl₄) : bande à 2330, 1765 et 1715.

Bromation de l'acétoxy-3 cyano-5 α cholestène-2 703

A une solution de l'acétate d'énol 703 (65mg) et de tampon acétique (10⁻²N) dans le méthanol (50ml) on ajoute du brome (30mg). Après 1h à la température ordinaire la décoloration est complète. On isole de la manière habituelle et évapore l'extrait étheré à froid.

D.C. (dans le dioxanne c=0,32) : 0,380, +2,01(309) maximum (Γ =50), +0,78(280) fin de courbe.

La comparaison de cette courbe avec celle des bromo-cétones pures (3) indique la présence de 64% de cyano-5 α bromo-2 β cholestanone 704, et de 36% de cyano-5 α bromo-2 α cholestanone 705.

Méthoxy-3 cyano-5 α cholestène-2 707

La cyano-5 α cholestanone-3 700 (500mg) est chauffée à reflux avec de l'acide p-toluène sulfonique (100mg) dans le méthanol (39ml) pendant 1h (contrôle par CCM analytique). On neutralise alors l'acide par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol puis laisse cristalliser par refroidissement. On obtient le cétal 706 dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante.

Le cétal 706 (450mg) est chauffé sous vide dans un bain de vapeur de naphthalène (environ 2100°C) ~~durant~~ pendant 1h. Le dégagement de méthanol ayant cessé on laisse refroidir, dissout dans l'éther de pétrole et filtre sur une colonne d'alumine basique Merck (10g). Le mélange éther de pétrole-éther 19/1 élue l'éther d'énol 707 (400mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

$$F=120^{\circ}\text{C}$$

IR(CC1₄) : 3030, 2235, 1675, 1215 et 1175 cm⁻¹

$$[\alpha]_D = +42^\circ \quad c=0,3$$

Analyse $C_{29}H_{47}ON$	Calc. %	C 81,82	H 11,13	N 3,26
	Tr.	83,02	11,16	3,26

Bromation du méthoxy-3 cyano-5 α cholestène-2 707

A une solution dans l'éther n'énol 707 (100mg) et de tampon acétique (10^{-2} N) dans le méthanol (50ml) on ajoute du brome (45mg). La décoloration est immédiate. On isole de la manière habituelle et évapore l'extrait étheré à froid. Le brut est composé de deux produits qui ne sont pas séparés.

```

RMN (CCl4) : massif à 4,30ppm      Γ=9Hz      )
              d de d à 4,15ppm masqué par le massif ) 1H
              singulet à 3,43      )
              "      à 3,35      )
              "      à 3,28      ) 6H
              "      à 3,22      )

```

La RMN indique la présence des bromo-2 α et 2 β -cyano-5 α diméthoxy-3-3 cholestane 709 et 708 et permet de calculer la teneur du mélange en chacun des deux isomères:

Bromo-2 β cyano-5 α diméthoxy-3-3 cholestane 708 78%

Bromo-2 α cynao-5 α diméthoxy-3-3 cholestane 709 22%

Enregistrement d'une cinétique de réduction

Le spectropolarimètre utilisé est un "Spec. pol II" de la Société Fica; il est muni d'un circuit permettant de thermostatiser la cuve de mesure durant un enregistrement. L'appareil est réglé sur la longueur d'onde correspondant au maximum de rotation de la cétone étudiée, le chaiot se déplaçant alors en fonction du temps.

On prépare une solution de la cétone étudiée et une solution de tritertiobutoxyaluminohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le titre de la première est déterminé par pesée, celui de la seconde par dosage iodométrique. Ces deux solutions sont placées dans un bain thermostaté à 30°C et lorsque l'équilibre de température est atteint elles sont mélangées; le mélange est rapidement homogénéisé et disposé dans la cuve de mesure. On enregistre alors la décroissance de la rotation de la solution en fonction du temps. La connaissance de la rotation de la cétone (rotation pour $t=0$) pure et de la rotation du mélange des aluminates (rotation pour un temps infini) permet de calculer l'avancement de la réaction en fonction du temps et ensuite la constante de vitesse.

Cinétique de réduction

Les réductions sont effectuées dans le tétrahydrofurane la température étant fixée à $30 \pm 0,3^\circ\text{C}$. Nous indiquons pour chaque cétone, les diverses valeurs obtenues au cours de diverses expériences, la moyenne de ces valeurs, l'écart type sur cette moyenne et le coefficient de signification, C_s , qui est le rapport de l'écart type à la moyenne, exprimé en pourcentage.

Réduction de la cholestanone-3 100

k l/mole mn	
106,5	$\bar{k} = 95,7 \text{ l/mole min.}$ $\bar{\sigma} = 3,7$ $C_s = 3,9\%$
93,5	
93,6	
89,4	

Réduction de l'androstanone-3 200

$k_{1/\text{mole min.}}$	
108,2	$\bar{k} = 94,2 \text{ l/mole min}$
89,2	$\sigma = 7,1$
85,3	$C_s = 7,5 \%$

Réduction de la fluoro-5 α cholestanone-3 500

$k_{1/\text{mole min.}}$	
2,21	$\bar{k} = 2,59 \text{ l/mole min.}$
2,90	$\sigma = 0,2$
2,66	$C_s = 7,8 \%$

Réduction de la chloro-5 α cholestanone-3 600

$k_{1/\text{mole min}}$	
0,551	$\bar{k} = 0,534 \text{ l/mole min.}$
0,507	$\sigma = 0,013$
0,543	$C_s = 2,5\%$

Réduction de la cyano-5 α cholestanone-3 700

$k_{1/\text{mole min.}}$	
16,7	$\bar{k} = 15,2 \text{ l/mole min.}$
15,5	$\sigma = 1,03$
13,5	$C_s = 6,8\%$

Réduction de l'estrone-3 300

$k_{1/\text{mole mn}}$	
99,7	$\bar{k} = 116,6 \text{ l/mole mn}$ $\sigma = 6,1$ $c_s = 5,3 \%$
132,5	
108,2	
124,0	
116,2	
118,8	

Réduction de la méthyl-5 α cholestanone-3 400

$k_{1/\text{mole mn}}$	
0,668	$\bar{k} = 0,640 \text{ l/mole mn}$ $\sigma = 0,019$ $c_s = 3,0\%$
0,650	
0,604	

Enregistrement d'une cinétique de bromation.

Le montage utilisé est un montage voltampérométrique chimique à trois électrodes.

- La cellule de mesure est une cellule à jaquette thermostatique RM 05 Tacussel.
- L'électrode de référence est une électrode au calomel MeOH C 10 Tacussel.
- L'électrode auxiliaire une électrode de platine Pt 11 Tacussel.
- L'électrode de mesure est une électrode à section de fil de platine poli; elle est fabriquée au laboratoire.
- Le potentiel fixe est imposé au moyen d'un potentiostat PRT 20 2Z Tacussel.
- L'enregistreur utilisé est un GRSD de la Société SEFRAM ("Graphispot").

On prépare une solution du composé insaturé étudié dans le méthanol; son titre est déterminé par pesée. On prépare une solution de brome dans le milieu réactionnel (MeOH, sel de fond,, tampon trichloracétique); son titre est déterminé par iodométrie.

La solution de brome est placée dans la cellule de mesure. L'électrode indique l'intensité qui, après correction de volume sera l'intensité initiale. La solution du composé insaturé est introduit de deux manières différentes suivant la vitesse de la réaction:

- soit au moyen d'une seringue pour les réactions rapides (le temps de mélange est alors réduit au minimum).
- soit au moyen d'une ampoule à brome munie d'une jaquette thermostatique et d'un robinet à large voie pour les réactions lentes.

Le milieu réactionnel est agité un bref instant après l'introduction du substrat. L'enregistrement de la hauteur du palier de réduction du brome permet de connaître sa concentration et de calculer la constante de vitesse.

La réaction est d'ordre deux, un par rapport au substrat et un par rapport au brome.

Valeurs limites des constantes accessibles.

Du côté des faibles vitesses, il n'existe théoriquement pas de limite si l'on arrive à empêcher l'évaporation du méthanol de la cellule. Si l'on admet qu'un temps de demi-réaction de 10h est le maximum avec lequel on puisse opérer sans erreurs notables on a alors :

$$k = \frac{1}{C_{1/2} C} = \frac{1}{600 C}$$

Les valeurs accessibles dépendent alors de la concentration C. En pratique, il ne faut pas dépasser la concentration $10^{-3} M$ car on risque de voir apparaître le mécanisme du troisième ordre,

$$v = k(C)(Br_2).$$

signalé par certains auteurs (13). La constante la plus faible qui soit accessible est donc de l'ordre de 11/mole min.

Du côté de la limite supérieure deux facteurs peuvent intervenir: le temps de réponse de l'appareillage et le rapport du temps de demi-réaction au temps de mélange des réactifs. L'enregistreur dont nous disposons réclamant seulement deux secondes pour parcourir toute l'échelle, le premier facteur est moins sévère que le second. Il est nécessaire que le temps de demi-réaction soit nettement supérieur au temps de mélange des réactifs pour que l'on obtienne des résultats reproductibles; un rapport de 5 à 1 est suffisant. Lorsque l'on utilise une seringue pour introduire la solution du composé insaturé l'homogénéisation réclame un temps de l'ordre de 0,2sec. La valeur limite de $C_{1/2}$ est alors 1 sec. La concentration minimale à laquelle il est possible d'opérer est d'environ 10^{-5} mole/litre. Au-delà de cette limite, il est difficile de contrôler la valeur relative de l'intensité résiduelle par rapport à l'intensité du courant de diffusion.

$$\text{Alors } k = \frac{60}{10^{-5}} = 6 \cdot 10^6 \text{ 1/mole min.}$$

La méthode permet donc d'atteindre des constantes comprises entre 1 et 10^7 1/mole min.

Cinétique de bromation.

Sauf indication contraire, les bromations sont effectuées dans le méthanol contenant du perchlorate de lithium en concentration décimolaire et du tampon trichloracétique en concentration centimolaire. La température du milieu est maintenant à $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ sauf écartement dans les cas où nous recherchons les paramètres thermodynamiques de la réaction. Pour chaque produit, nous indiquons les diverses valeurs obtenues au cours de diverses expériences, la moyenne de ces valeurs, l'écart type sur cette moyenne et le coefficient de signification.

Bromation de l'acétoxy-3 cholestène-2 103

k 1/mole min.	
71400	
75200	
70600	$\bar{k} = 71400$ 1/mole min
68200	$\sigma = 1145$
70200	
77500	$C_s = 1,6\%$
65700	
69300	
68600	
77500	

Bromation de l'acétoxy-3 androstène-2 203

k 1/mole min.	
66200	
68300	$\bar{k} = 69400$ 1/mole min
62400	$\sigma = 5250$
78000	$C_s = 7,6\%$
72200	

Bromation de 1'acétoxy-3 estrène-2 303

k_1 /mole min.	
$1,80 \cdot 10^6$	$\bar{k} = 1,98 \cdot 10^6 \text{ l/mole min}$ $\sigma = 0,198 \cdot 10^6$ $C_s = 7,7\%$
$1,81 \cdot 10^6$	
$2,10 \cdot 10^6$	
$2,18 \cdot 10^6$	
$2,00 \cdot 10^6$	

Bromation du méthyl-5 α acétoxy-3 cholestène-2 403

k_1 /mole min	
2290	$\bar{k} = 2687$ $\sigma = 98,3$ $C_s = 3,7 \%$
2600	
2468	
2390	
2767	
2906	

Bromation du fluoro-5 α acétoxy-3 cholestène-2 503

k_1 /mole min	
976	$\bar{k} = 942 \text{ l/mole min}$ $\sigma = 37,6$ $C_s = 4\%$
978	
1037	
901	
819	

Bromation du chloro-5 α acétoxy-3 cholestène-2 603

k l/mole min.	
617	
596	
565	$\bar{k} = 606$ l/mole min
626	$\sigma = 8,3$
599	$C_s = 1,4\%$
629	
610	

Bromation du cyano-5 α acétoxy-3 cholestène-2 703

k l/mole min.	
129,7	
141,6	$\bar{k} = 1331$ l/mole min
102,6	$\sigma = 9,2$
159	$C_s = 6,9 \%$
131,4	

Bromation du méthoxy-3 cholestène-2 107

La réactivité de ce composé est trop élevée pour que la constante de vitesse soit accessible par la méthode employée. L'examen des courbes obtenues indique que ~~cette~~ constante est probablement supérieure à 10^8 l/mole min.

Bromation du méthyl-5 α méthoxy-3 cholestène-2 407

k 1/mole min.	
35,3 10^6	$\bar{k} = 31 \cdot 10^6$ 1/mole min. $\sigma = 8,1 \cdot 10^6$ $C_s = 26,0\%$
53,0 10^6	
42,0 10^6	
16,3 10^6	
9,1 10^6	

La constante de vitesse de ce composé est légèrement supérieure à la limite de la méthode, ce qui explique la grande imprécision avec laquelle elle est déterminée.

Bromation du cyano-5 α méthoxy-3 cholestène-2 707

k 1/mole min.	
5,68 10^6	$\bar{k} = 5,58 \cdot 10^6$ 1/mole min. $\sigma = 0,14 \cdot 10^6$ $C_s = 2,5 \%$
5,17 10^6	
4,97 10^7	
5,77 10^6	
6,00 10^6	

Détermination des paramètres thermodynamiques.

Acétoxy-3 cholestène-2 T=35,5°C

k 1/mole min.	
107500	$\bar{k} = 118600$ 1/mole min. $\sigma = 6365$ $C_s = 5,4\%$
126500	
108000	
113500	
101400	
122000	
151300	

Acétoxy-3 cholestène-2 T=43,8°C

k l/mole min.	
156000	
163500	
190000	$\bar{k} = 171700$ l/mole min.
172000	$\sigma = 4000$
184000	$C_s = 2,3\%$
158500	
184500	
165000	
171500	
155000	
189000	

Effet de bromure sur le cholestène-2 110

MeOH NaBr $2 \cdot 10^{-2}$ $LiClO_4$ $8 \cdot 10^{-2}$ Tampon trichloracétique

k l/mole min.	
7950	
8520	
8170	$\bar{k} = 8452$ l/mole min.
8760	$\sigma = 100$
8630	$C_s = 1,2\%$
8100	
8680	
8680	
8550	
8080	
9000	
8530	

MeOH NaBr = $4,75 \cdot 10^{-2}$ LiClO₄ = $5,25 \cdot 10^{-2}$ Tampon tri-chloracétique 10^{-2}

k 1/mole min.	
4930	
4680	
4210	$\bar{k} = 4326$ 1/mole min.
4200	$\sigma = 121$
4290	$C_s = 2,8\%$
3860	
4280	
3850	
4360	

MeOH NaBr = 10^{-1} Tampon trichloracétique 10^{-2}

k 1/mole min.	
2430	
2470	
2230	$\bar{k} = 2389$ 1/mole min
2190	$\sigma = 47$
2470	$C_s = 1,9\%$
2570	
2440	
2310	

Effet de bromure Acétoxy-3 cholestène-2

MeOH NaBr 10^{-2} LiClO₄ 9.10^{-2} Tampon trichloracétique 10^{-2}

k l/mole min.	
22250	
25250	$\bar{k} = 21934$ l/mole min.
24650	$\sigma = 1121$
22880	$C_s = 5,1\%$
17480	
22700	
18330	

MeOH NaBr $2 \cdot 10^{-2}$ LiClO₄ $8 \cdot 10^{-2}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

k l/mole min.	
13300	
12900	
12000	$\bar{k} = 13065$ l/mole min
14500	$\sigma = 367$
14100	$C_s = 2,8\%$
12250	
12350	

MeOH NaBr $3,5 \cdot 10^{-2}$ LiClO₄ $6,5 \cdot 10^{-2}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

k l/mole min.	
6490	
6820	
6300	$\bar{k} = 6842$ l/mole min.
6890	$\sigma = 151$
7220	$C_s = 2,2\%$
6310	
7550	
7350	
6650	

MeOH NaBr $5 \cdot 10^{-2}$ LiClO₄ $5 \cdot 10^{-2}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

k l/mole min.	
3720	
4100	$\bar{k} = 4760$ l/mole min
4870	$\sigma = 380$
5600	$C_s = 8\%$
6090	
4190	

MeOH NaBr $7,5 \cdot 10^{-2}$ LiClO₄ $2,5 \cdot 10^{-2}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

k_1 /mole min	
3370	
3350	$\bar{k} = 3525$ l/mole min
3650	$\sigma = 100$
3970	$C_s = 2,8\%$
3400	
3410	

MeOH NaBr 10^{-1} Tampon trichloracétique 10^{-2}

k_1 /mole min	
2270	
2380	
2240	$\bar{k} = 2735$ l/mole min.
2180	$\sigma = 125$
3250	$C_s = 4,6 \%$
2730	
3060	
3170	
2900	
3210	
2700	

MeOH NaBr $1,25 \cdot 10^{-1}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

k l/mole min.	
2180	$\bar{k} = 2105$ l/mole min. $= 33$ $C_s = 1,6\%$
2130	
2085	
2050	
2080	
1955	
1995	
2230	
2240	

MeOH NaBr $= 1,5 \cdot 10^{-1}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

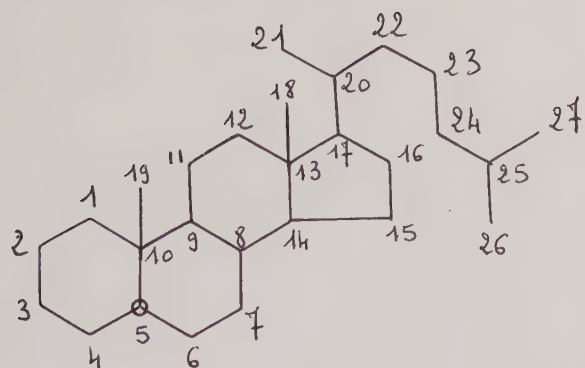
k l/mole min.	
1650	$\bar{k} = 1666$ l/mole min $= 19$ $C_s = 1,1\%$
1583	
1664	
1610	
1680	
1699	
1687	
1758	

MeOH NaBr $2 \cdot 10^{-1}$ Tampon trichloracétique 10^{-2}

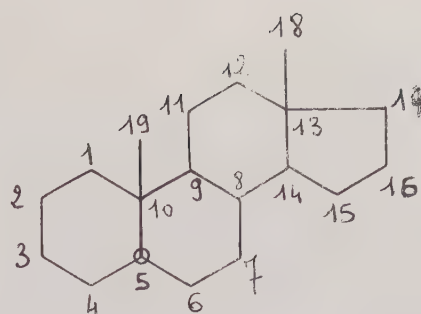
k l/mole min.	
1507	$\bar{k} = 1444$ l/mole min $= 28,5$ $C_s = 2\%$
1420	
1550	
1339	
1365	
1475	

BIBLIOGRAPHIE

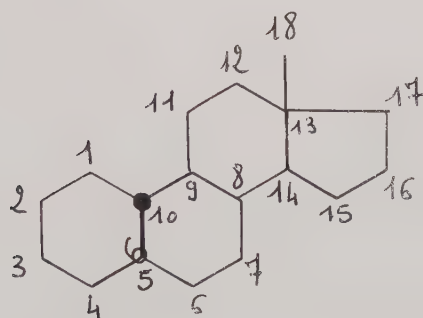
- 1 - W.G. DAUBEN, R.A. MICHELI et J.F. EASTHAM, J. Am. Chem. Soc., 74, 3852 (1952)
- 2 - J. LEVISALLES, G. TEUTSCH et I. TKATCHENKO, Bull. Soc. Chim. France (1969) 3194.
- 3 - H.L. HERZOG, M.A. JEVNICK, M.E. TULLY et E.B. HERSHBERG, J. Am. Chem. Soc., 75, 4425 (1953).
- 4 - a - C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 86, 85 (1964)
b - J. ALAIS, Thèse Nancy 1971
- 5 - W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, Ann. Chem. 641, 196 (1961)
- 6 - V. PRELOG, L. RUZICKA et P. WIELAND,
Helv. Chim. Acta 27, 66 (1944)
- 7 - L. MAMLOCK et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. France (1960) 484.
- 8 - J.C. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1962) 1866.
- 9 - a - R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1966) 1884.
b - C.S. BARNES et C. DJERASSI, J. Am. Chem. Soc., 84 (1962) 1962.
- 10 - R. DE FAZZI et F. PIRRONE, Gazz. Chim. Ital., 70, 18 (1940).
- 11 - W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, J. Org. Chem., 26, 24134 (1961).
- 12 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. France (1965), 1545.
- 13 - P.B.D. DE LA MARE et R. BOLTON, Electrophilic Addition Unsaturated Systems, p. 117, Elviesier Publishing Company N.Y. (1966);



Squelette cholestane



Squelette androstane



Squelette estrane

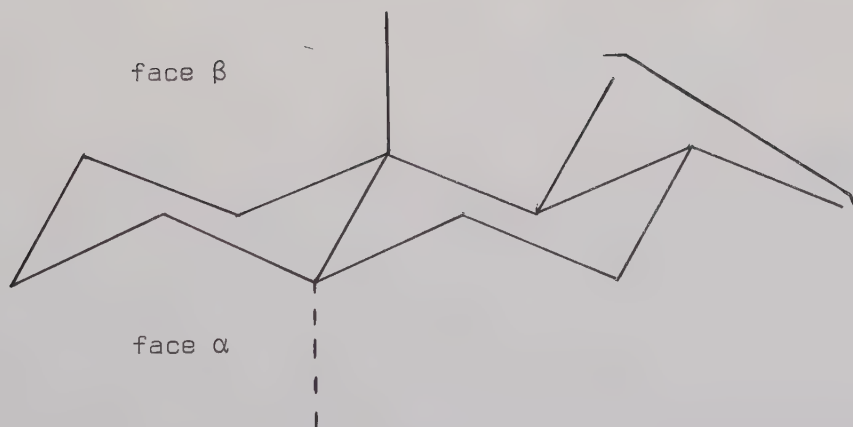
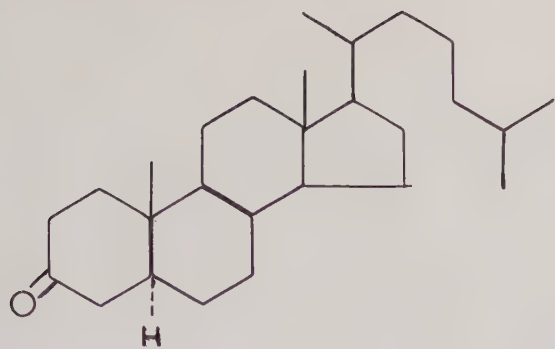
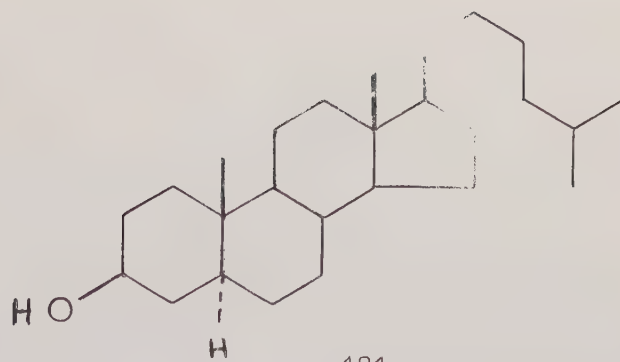


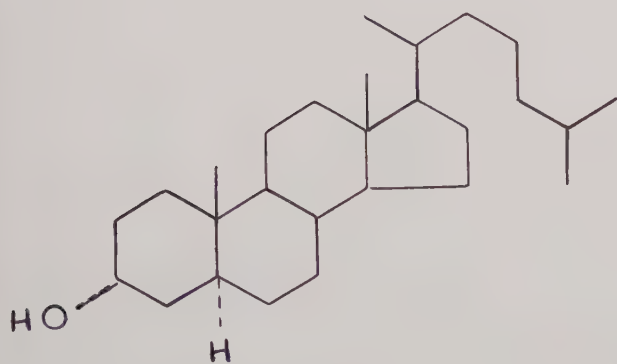
Fig. 1



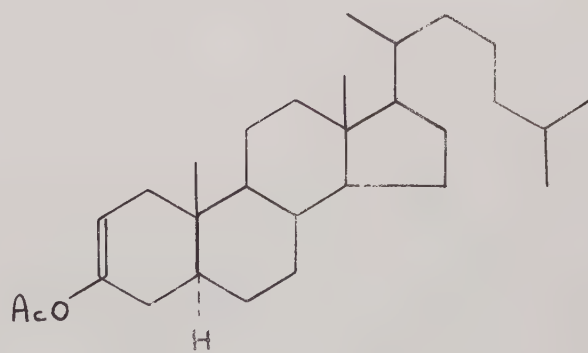
100



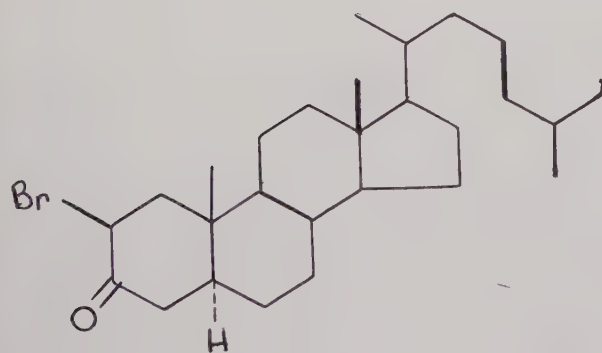
101



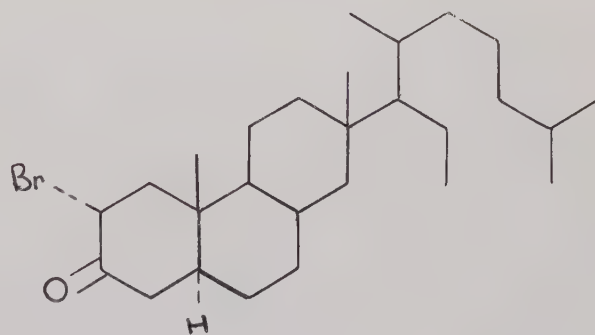
102



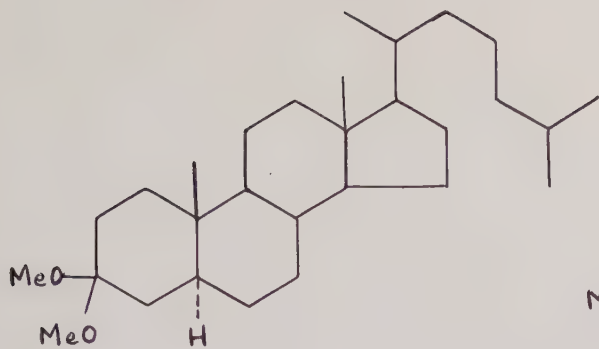
103



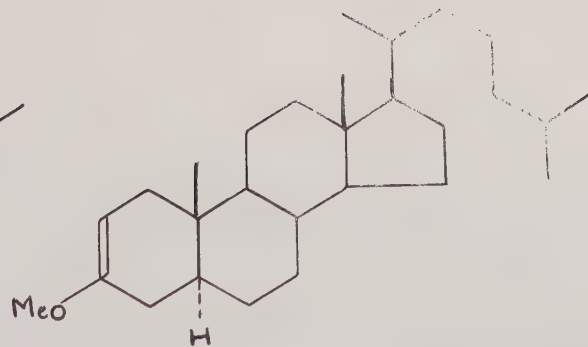
104



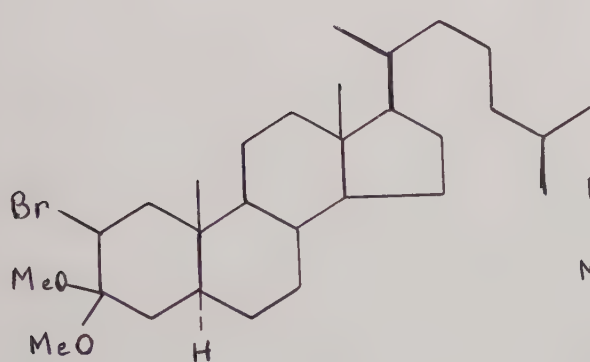
105



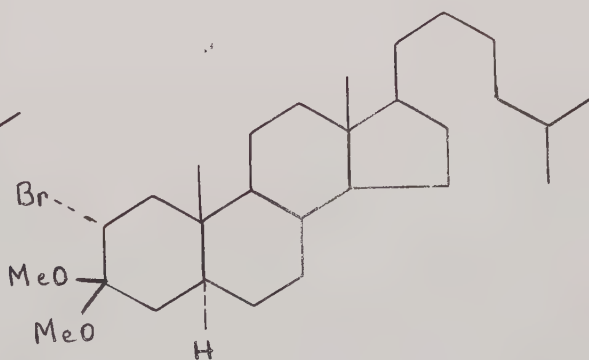
106



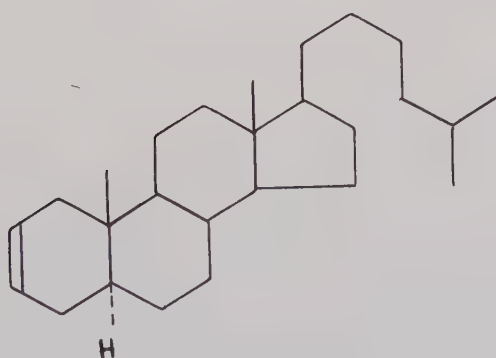
107



108

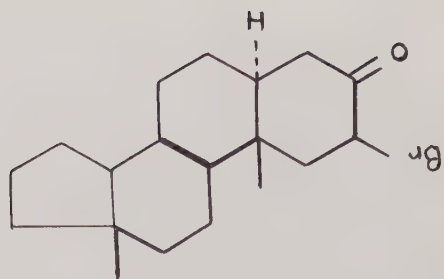


109

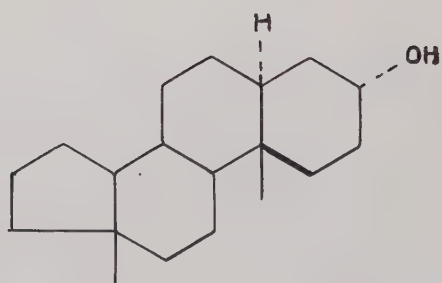


110

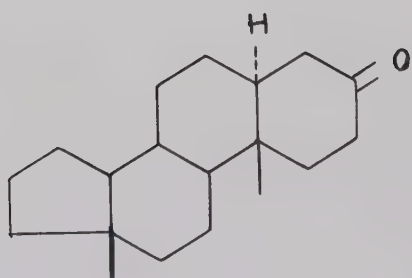
204



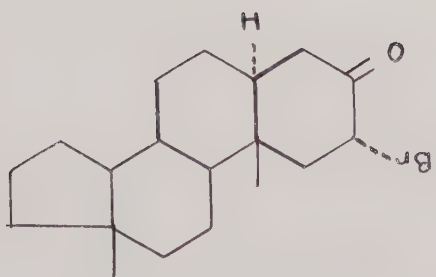
202



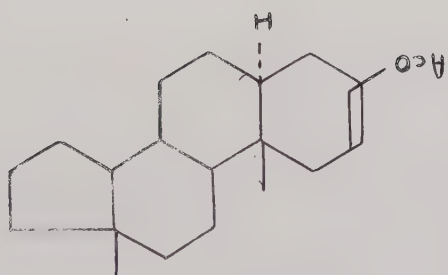
200



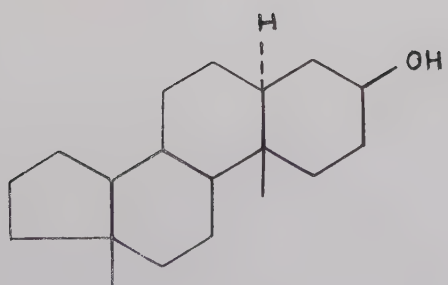
205



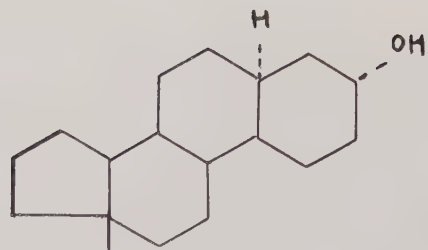
203



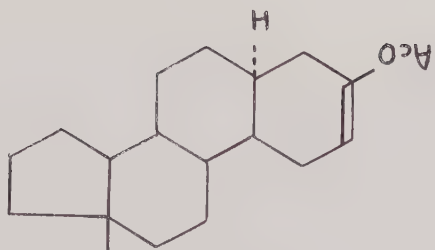
201



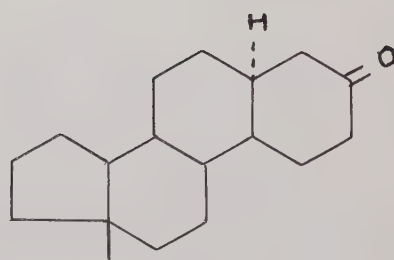
302



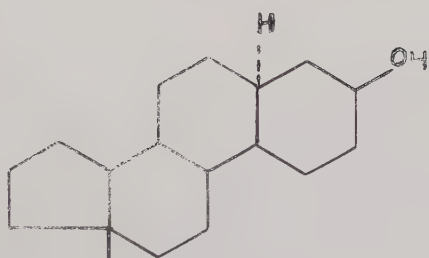
303



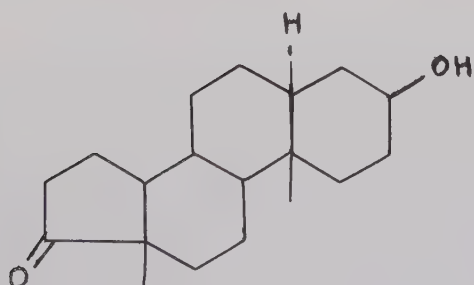
300



301

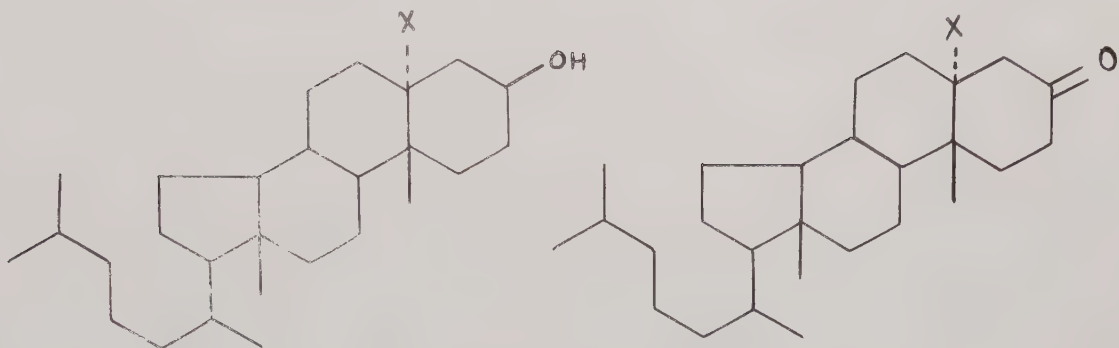


210

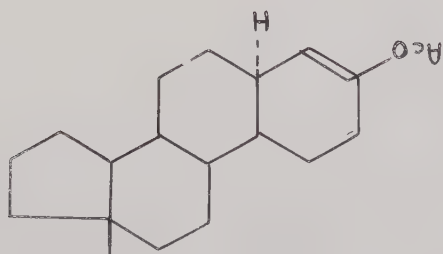


400 X = Me
500 X = F
600 X = Cl
700 X = CN

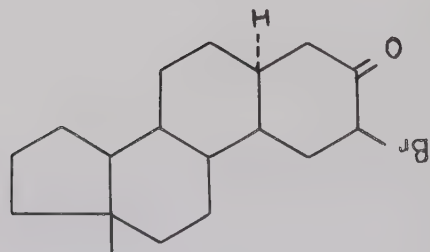
401 X = Me
501 X = F
601 X = Cl
701 X = CN



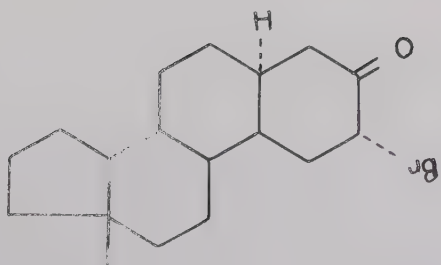
310



304



305

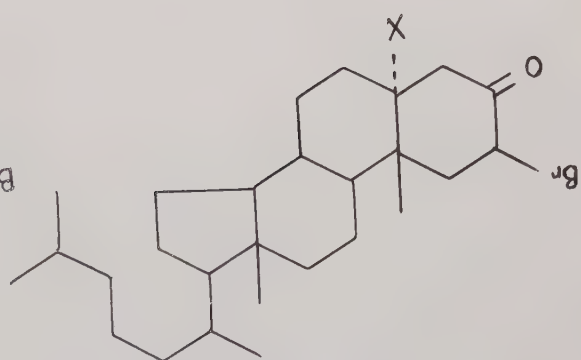


704 X = CN

604 X = Cl

504 X = F

404 X = Me

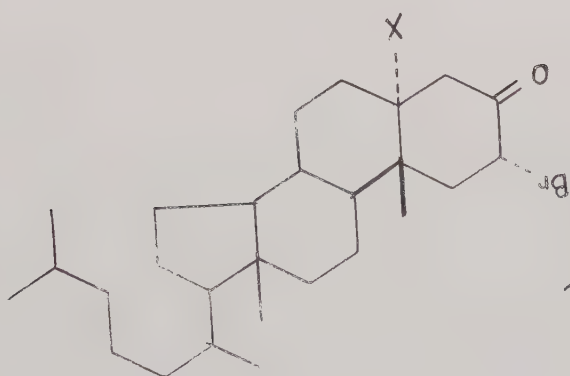


705 X = CN

605 X = Cl

505 X = F

405 X = Me

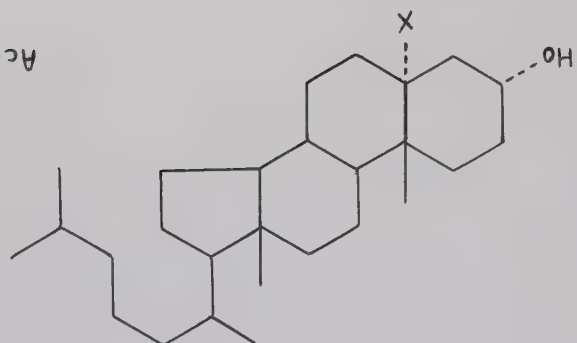


702 X = CN

602 X = Cl

502 X = F

402 X = Me

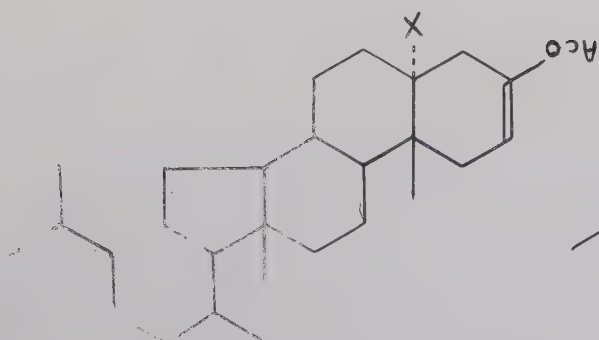


703 X = CN

603 X = Cl

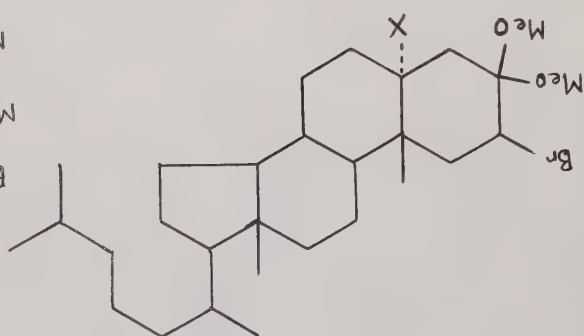
503 X = F

403 X = Me



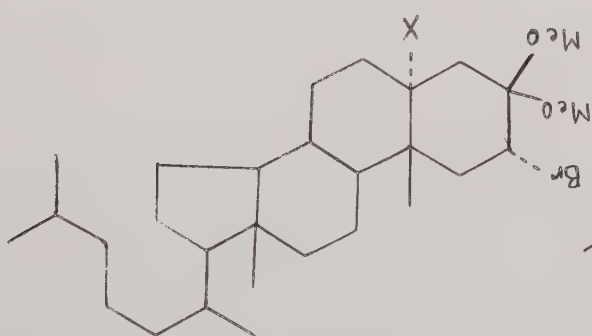
708 X = CN

408 X = Me



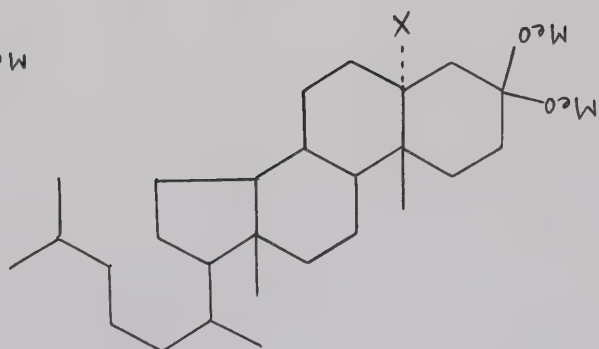
709 X = CN

409 X = Me



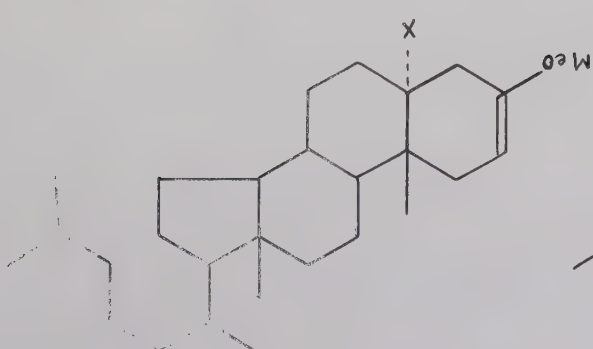
706 X = CN

406 X = Me



707 X = CN

407 X = Me



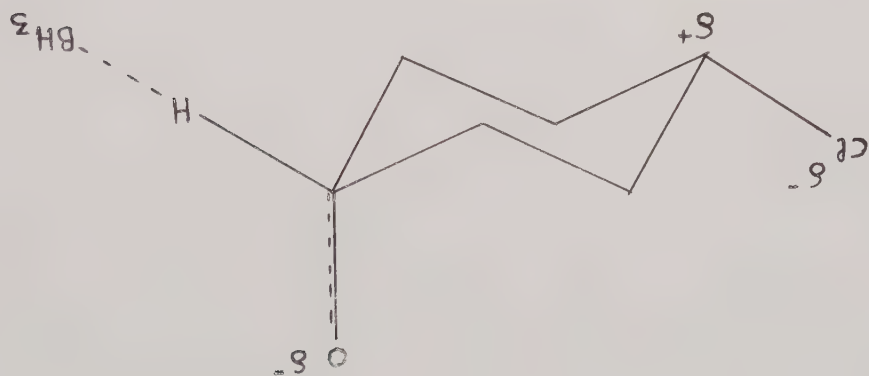
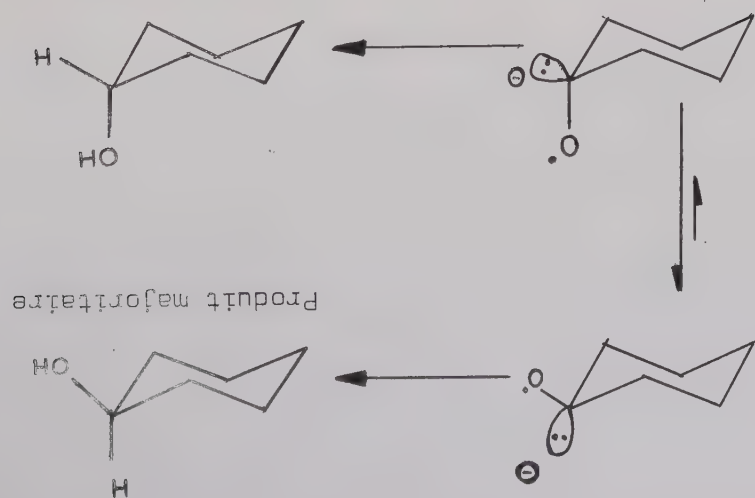


Fig. 3 - Etat de transition selon HENBEST.

Fig. 2 - Réduction par le sodium dans l'alcool.
produit mineur



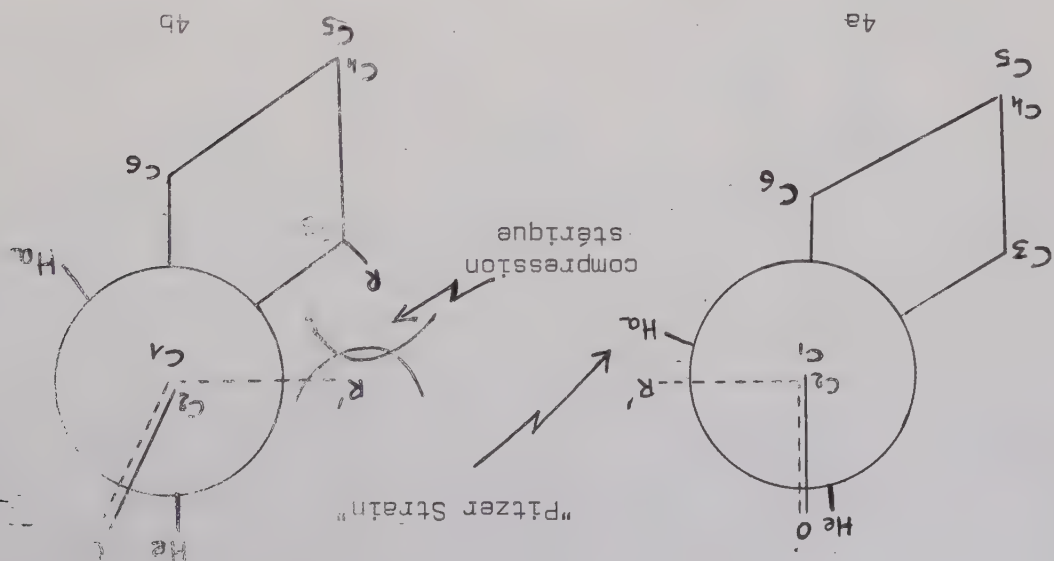


Fig. 4 - Modèle de FELKIN
 Fig. 4a- Attaque équatoriale introduisant une tension de torsion.
 Fig. 4b- Attaque axiale introduisant une compression stérique.

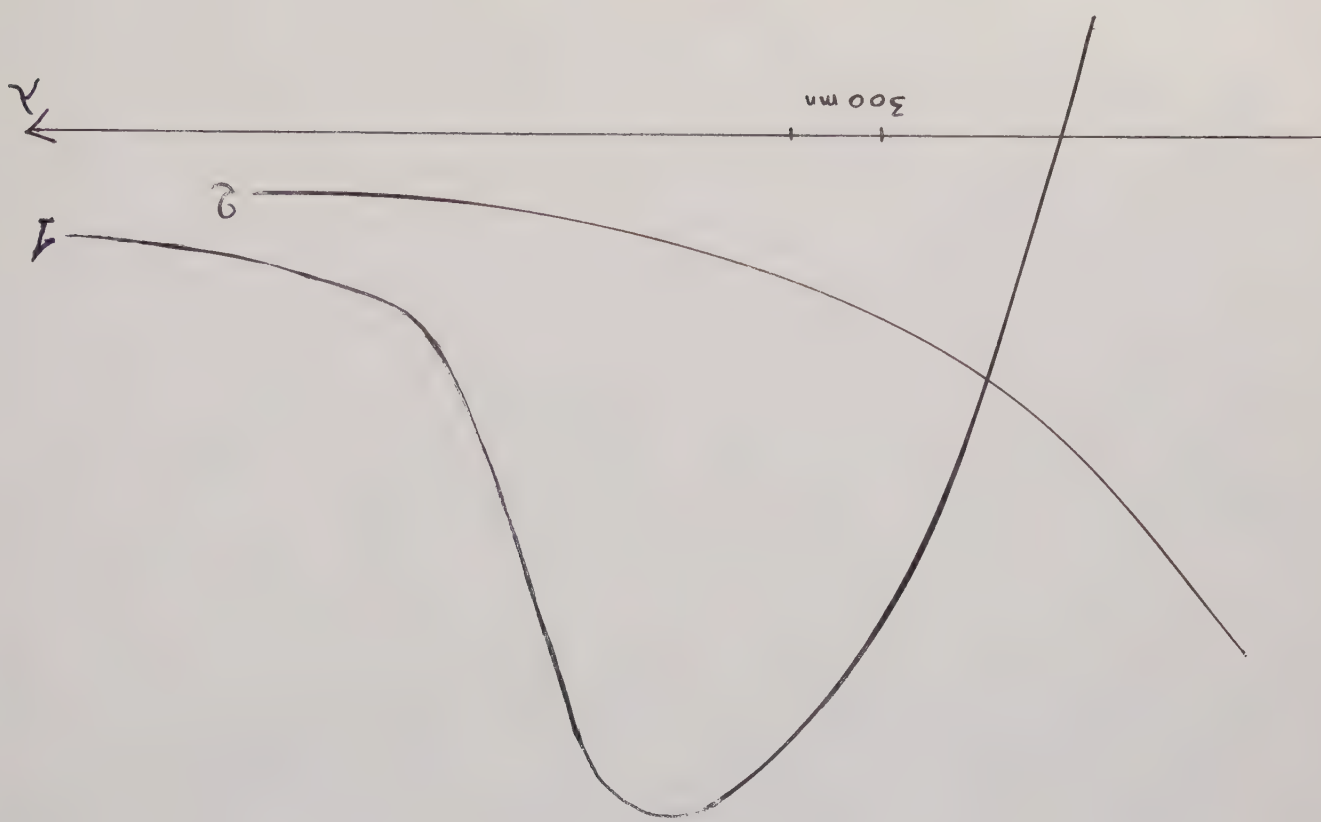


Fig. 5
 1 - Absorption de la cétone
 2 - Absorption du mélange d'aluminates.

Fig. 7

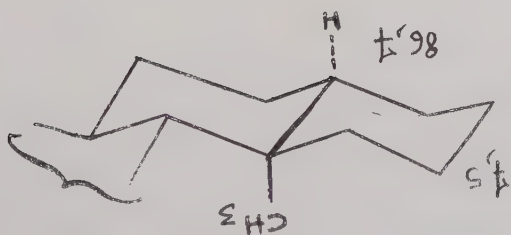
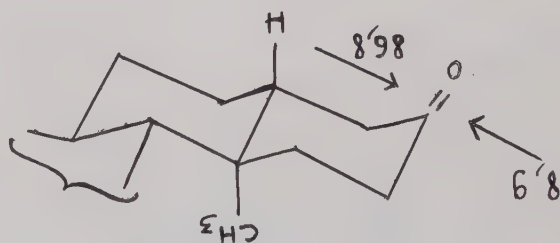
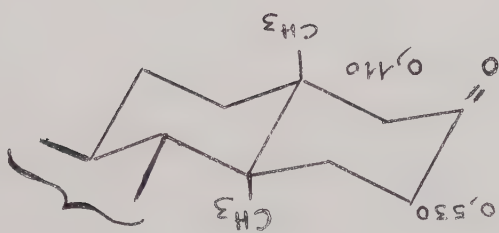
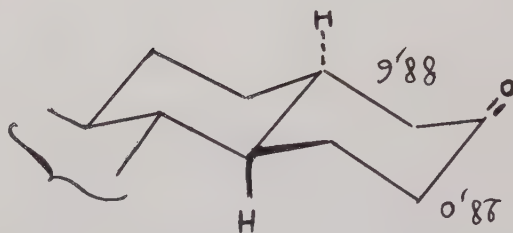
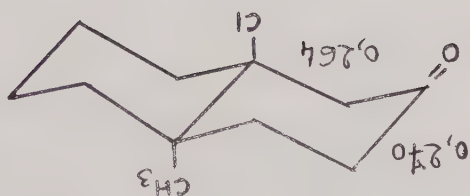
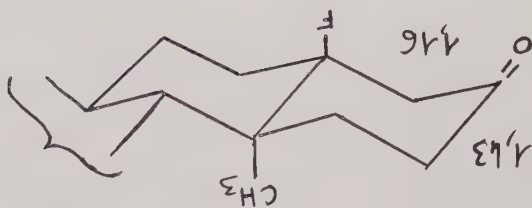
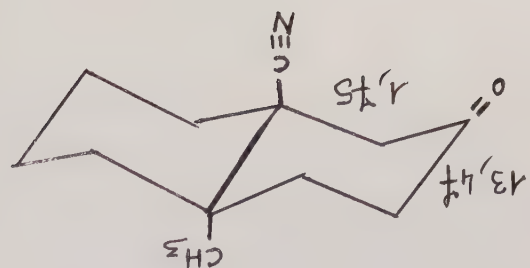
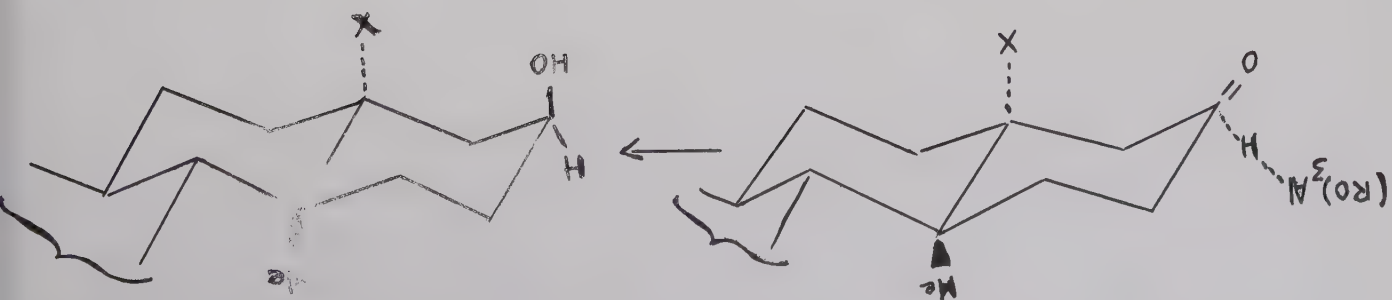


Fig. 6

→



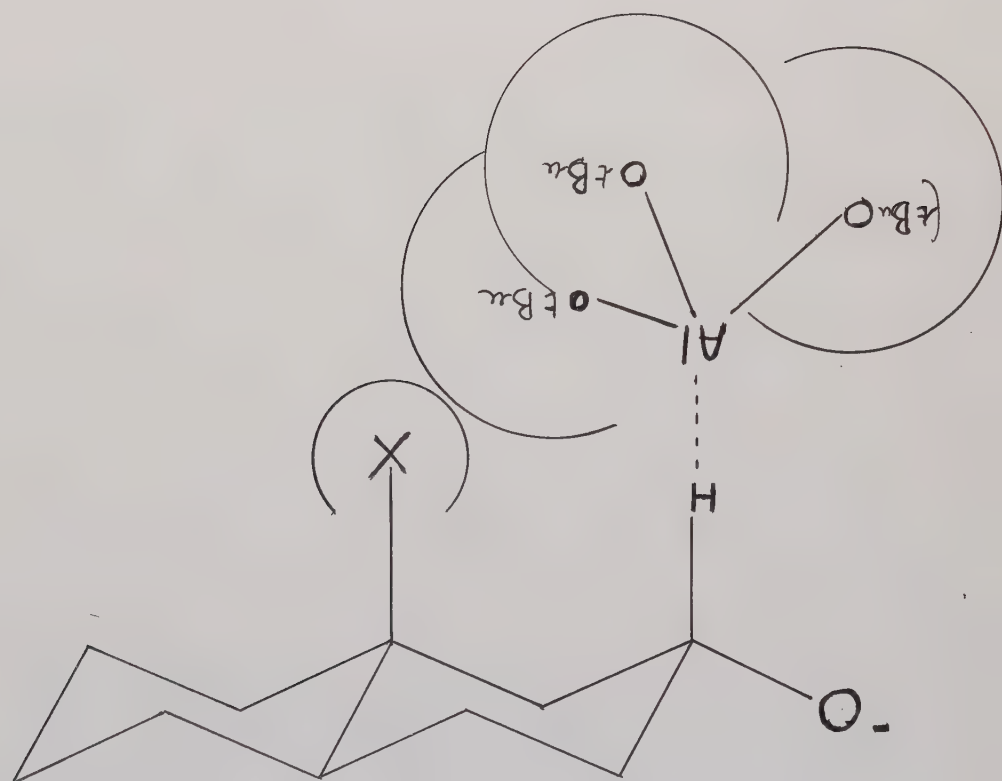


Fig. 10

Fig. 11

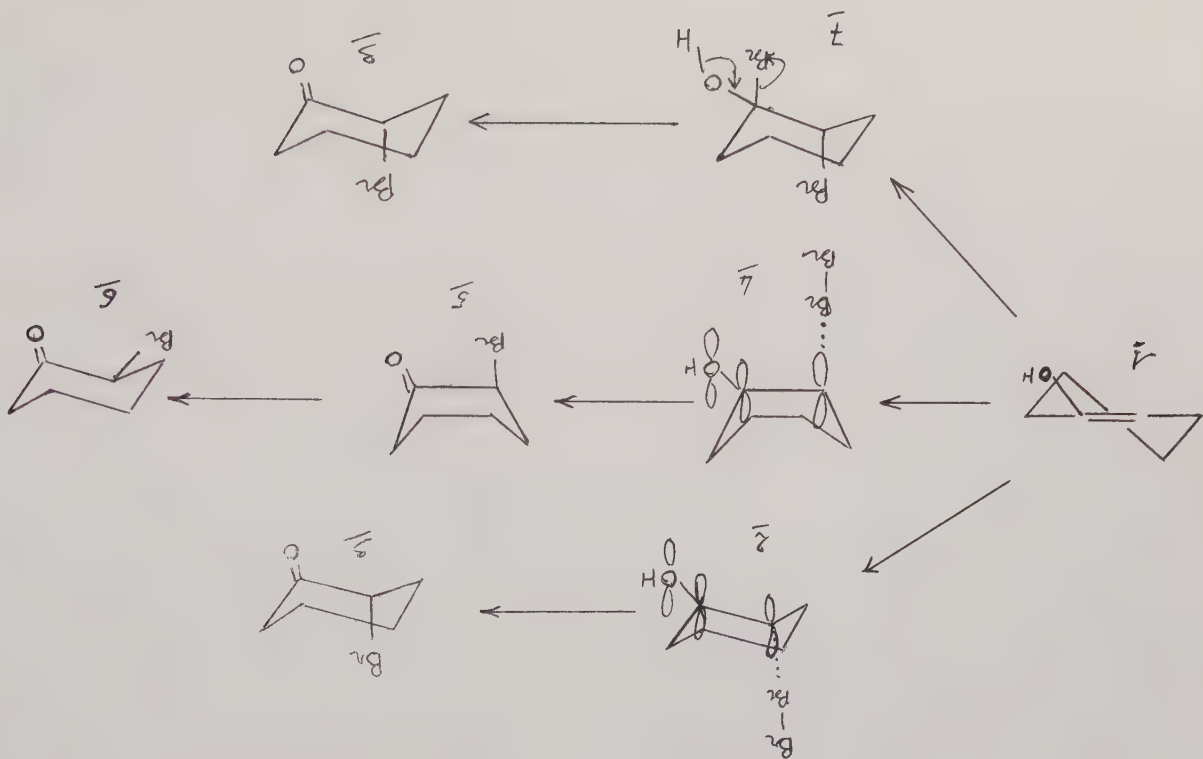
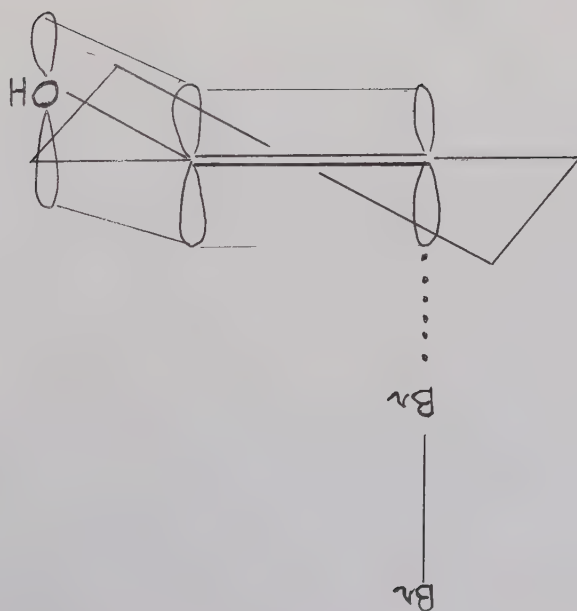


Fig. 12

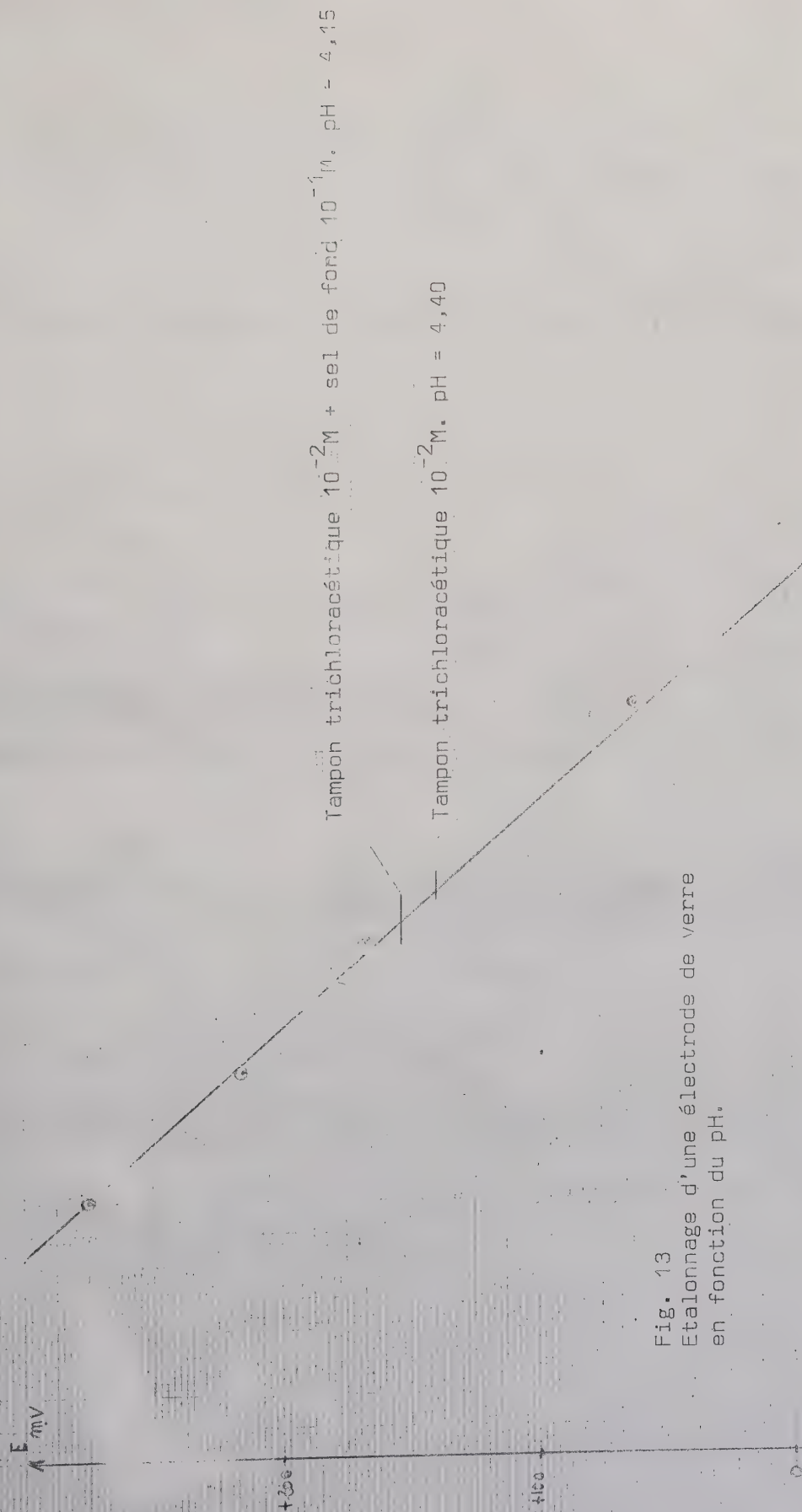


Fig. 13
Étalonnage d'une électrode de verre
en fonction du pH.

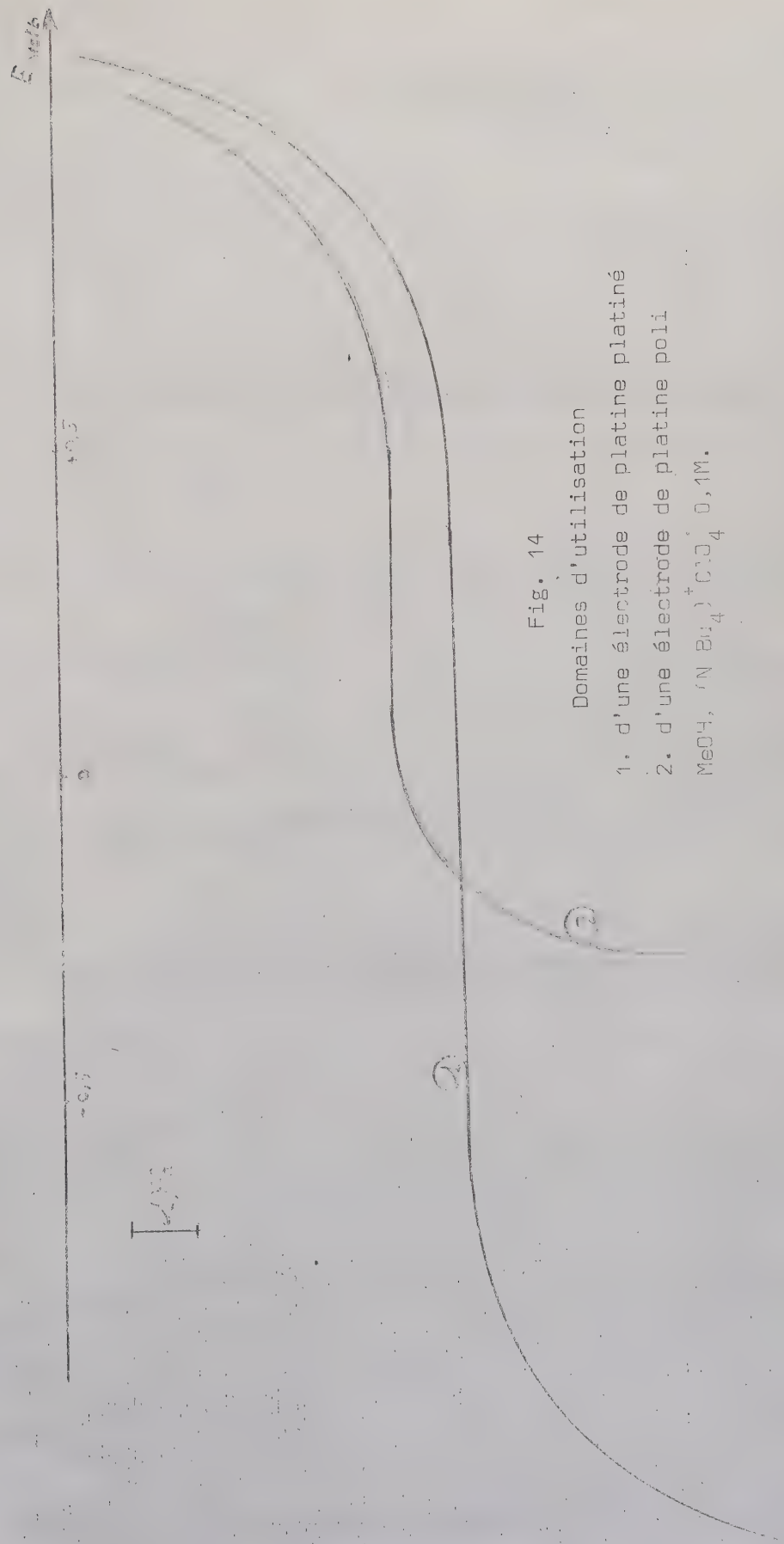


Fig. 14

Domaines d'utilisation

1. d'une électrode de platine platiné
 2. d'une électrode de platine poli
- MeOH , $(\text{N Bu}_4)^+\text{ClO}_4^-$ 0,1M.

1 - Non tamponné

2 - pH 7,8

3 - pH 4

4 - pH 1.

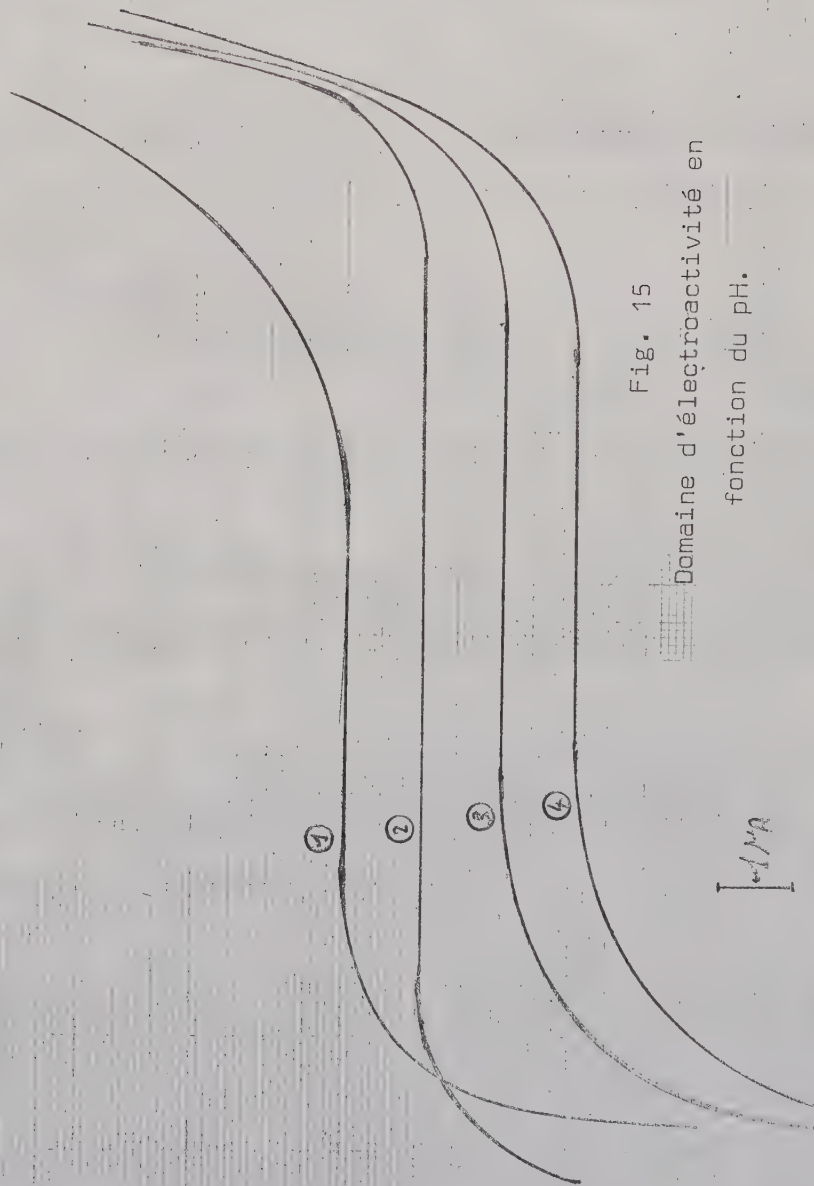
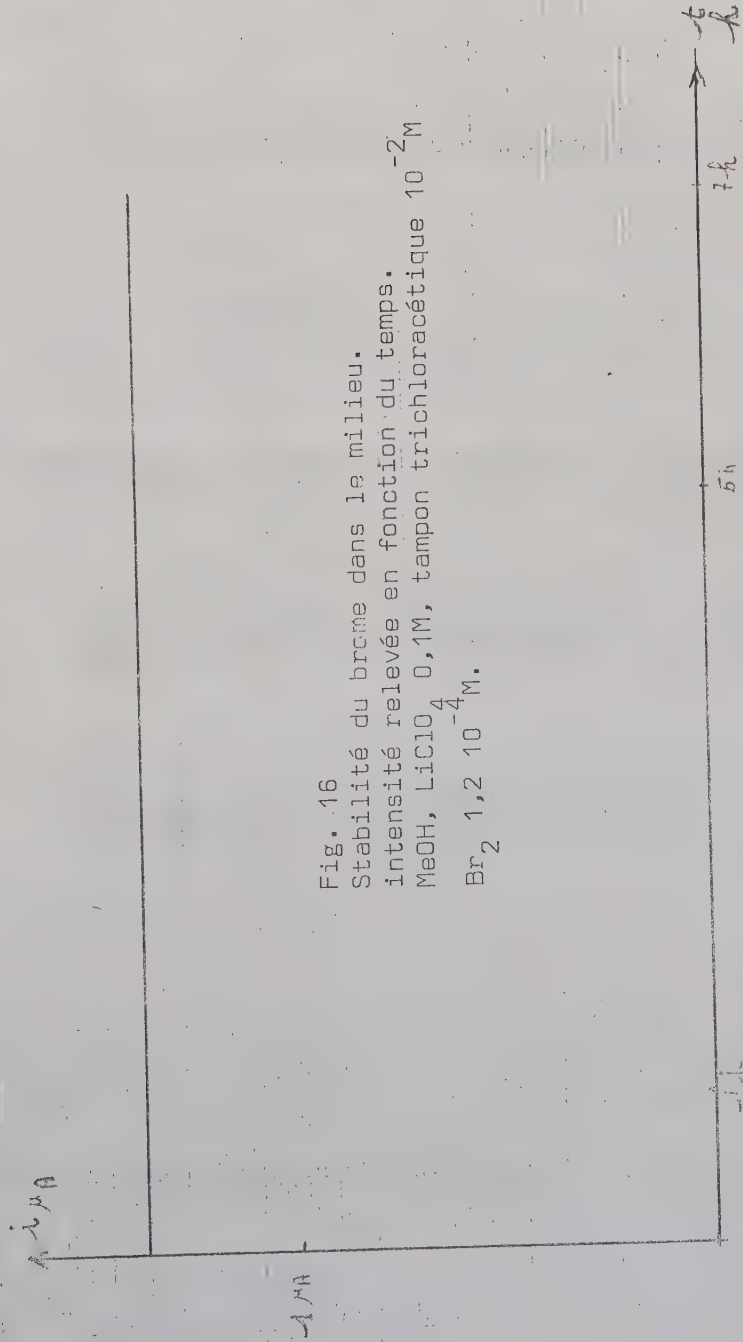


Fig. 15
Domaine d'électroactivité en
fonction du pH.

Fig. 16
 Stabilité du brome dans le milieu.
 intensité relevée en fonction du temps.
 MeOH , LiClO_4 $0,1\text{M}$, tampon trichloracétique 10^{-2}M .
 Br_2 $1,2 \cdot 10^{-4}\text{M}$.



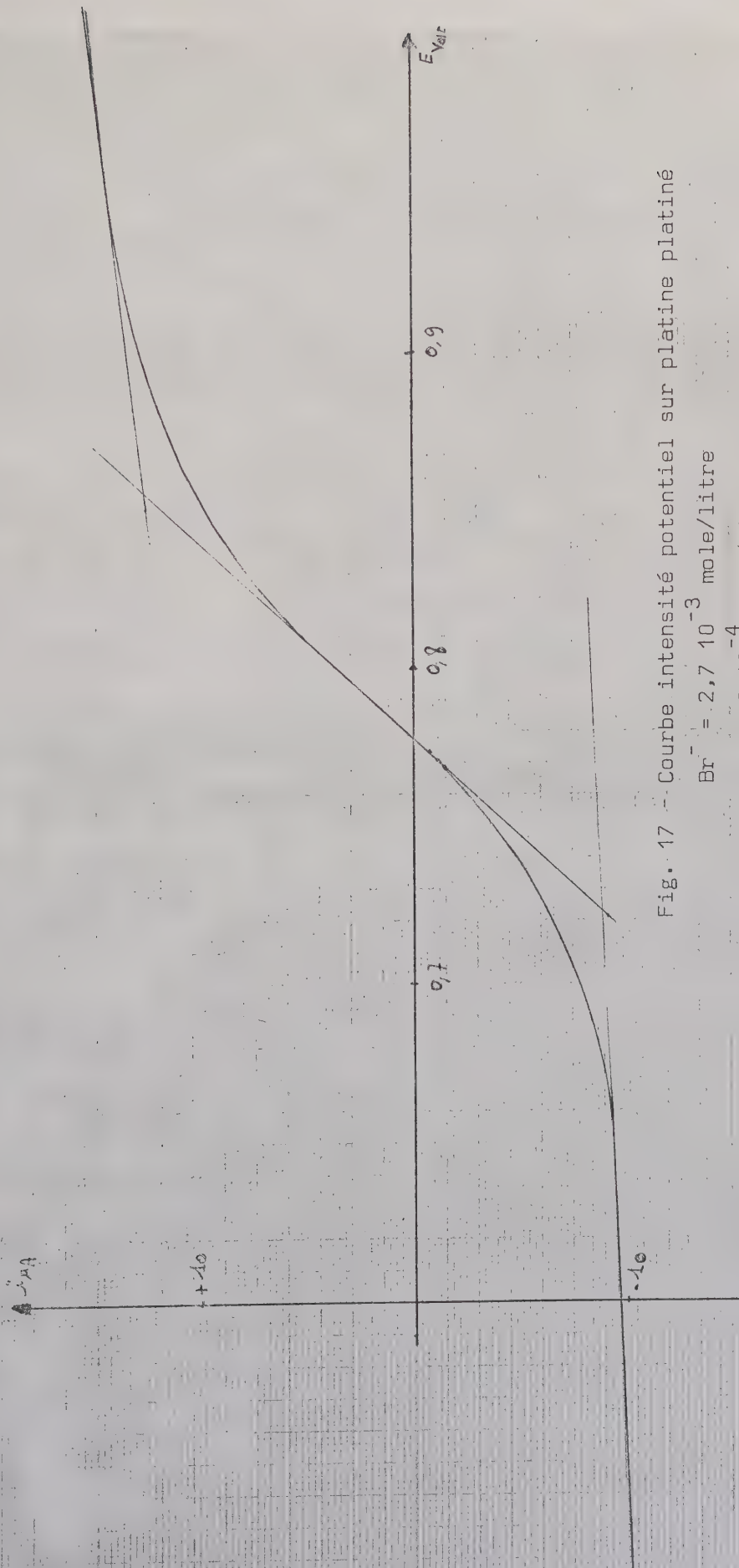


Fig. 17 -- Courbe intensité potentiel sur platine platiné

$\text{Br}^- = 2,7 \cdot 10^{-3}$ mole/litre

$\text{Br}_2 = 9 \cdot 10^{-4}$ mole/litre

milieu HClO_4 N/10

$E_0 = +715\text{mv}$

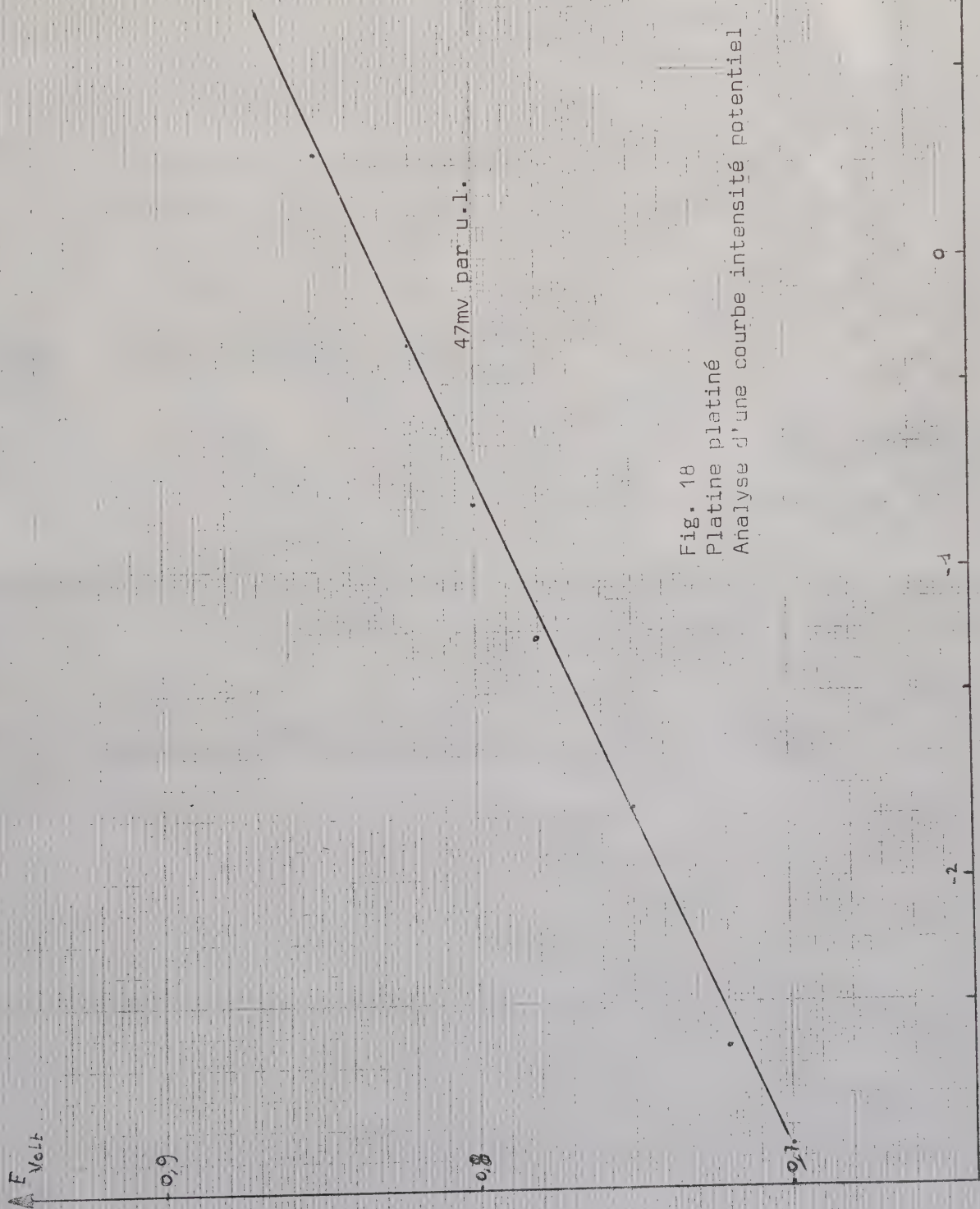


Fig. 18
Platine platiné
Analyse d'une courbe intensité potentiel

$\log \frac{i_a}{i_c}$

$\Delta \tilde{w}_A$

50

-10

-10

-50

0,5

1

E_{Vol}

Fig. 19 - Courbe intensité potentiel sur platine poli.

$Br_2 = 2,2 \cdot 10^{-3}$

$Br^- = 6,8 \cdot 10^{-3}$

Milieu $HClO_4$ $10^{-1} N$

AE 1013

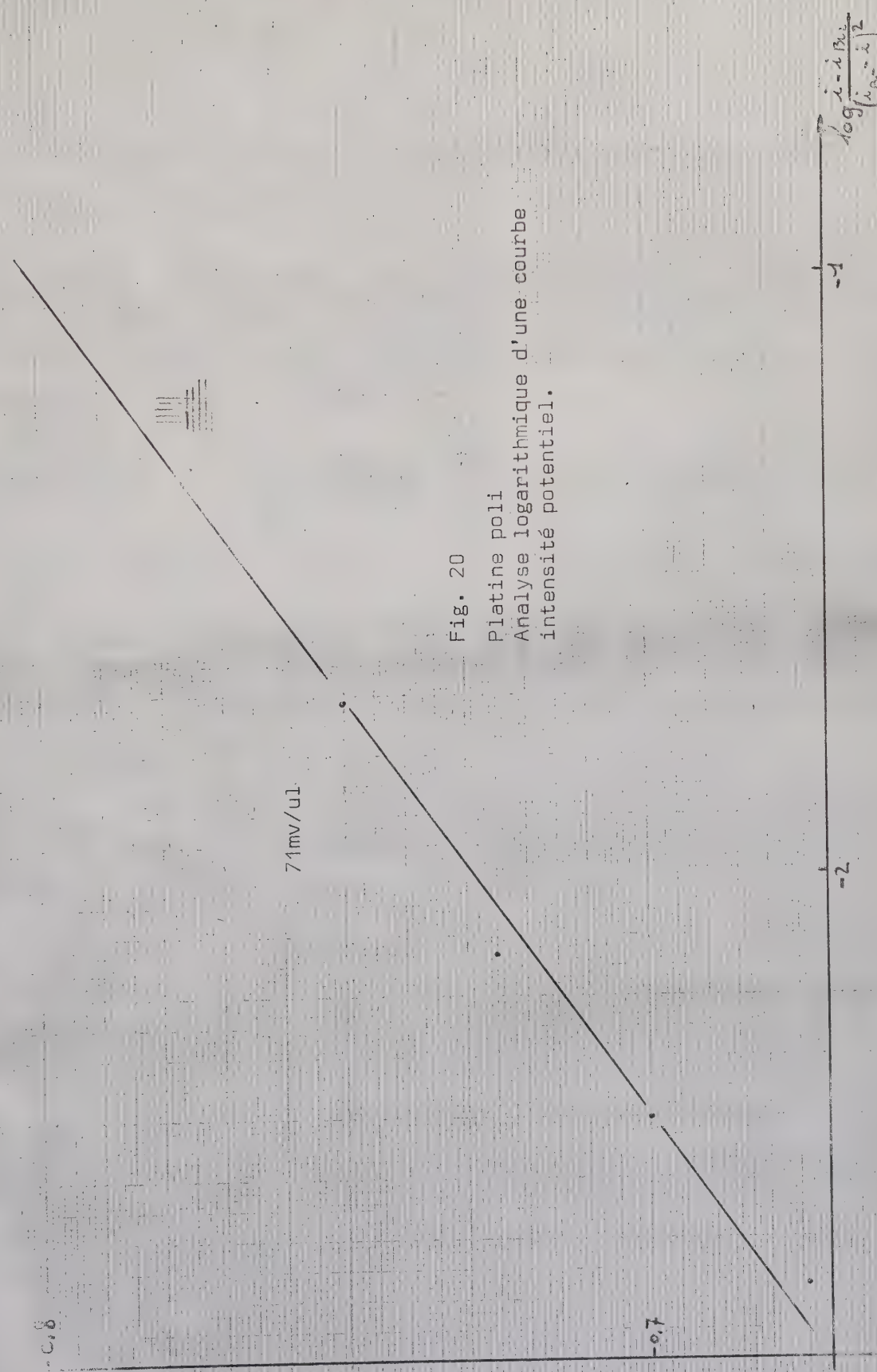
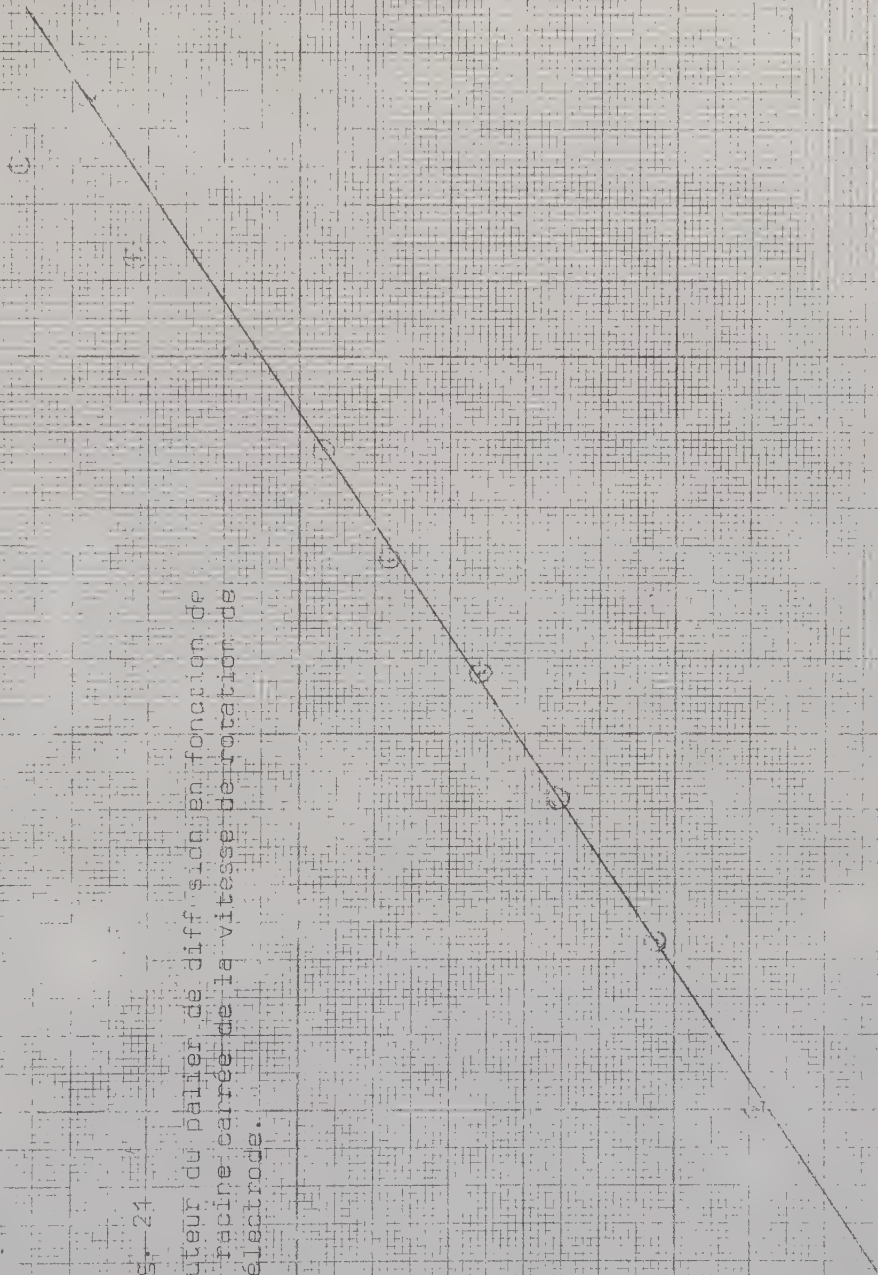
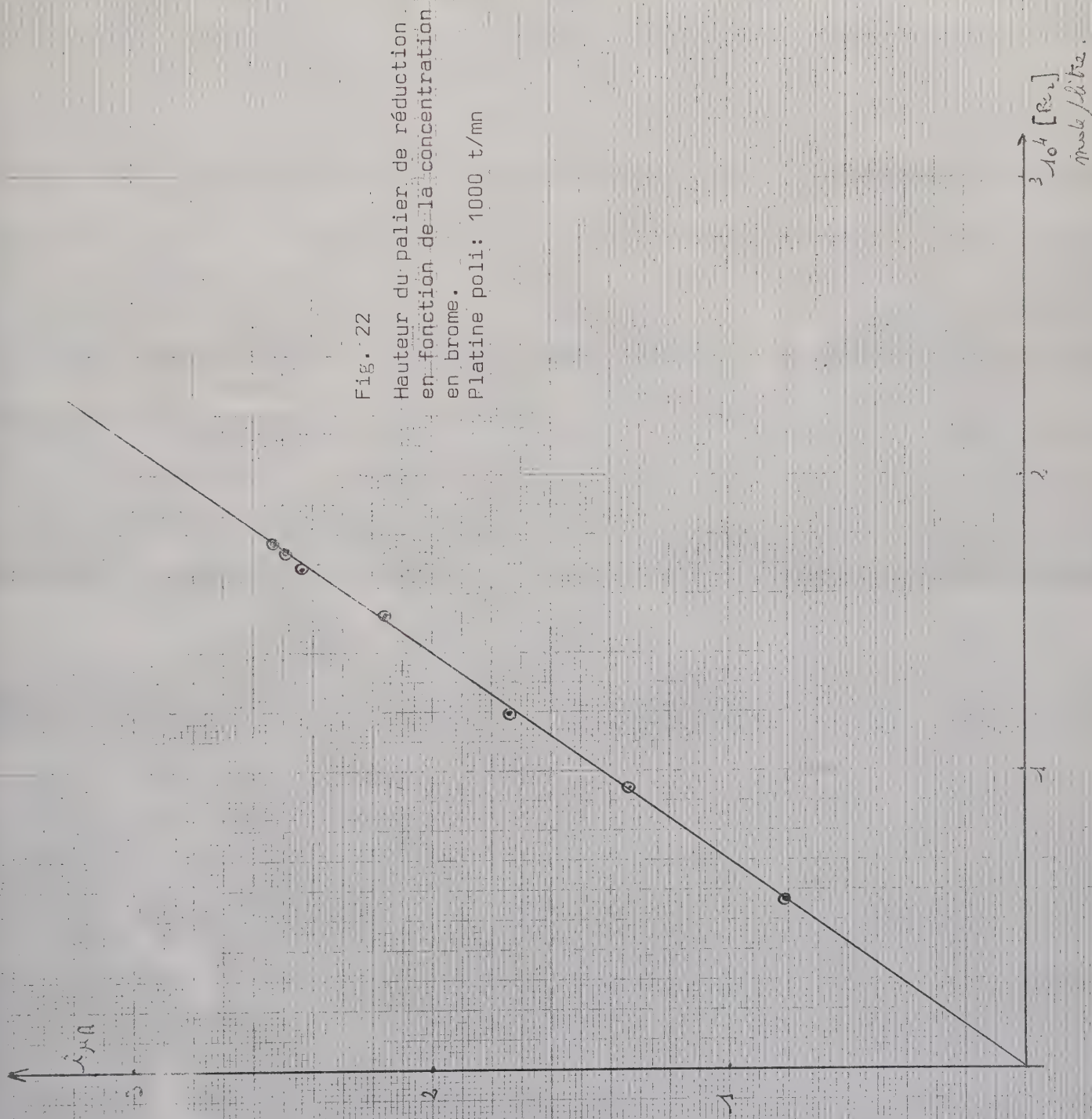


Fig. 20
Platine poli
Analyse logarithmique d'une courbe
intensité potentiel.

Fig. 24

Hauteur du paillet de diffusion en fonction de la racine carrée de la vitesse de rotation de l'électrode.





μ_A

1.5

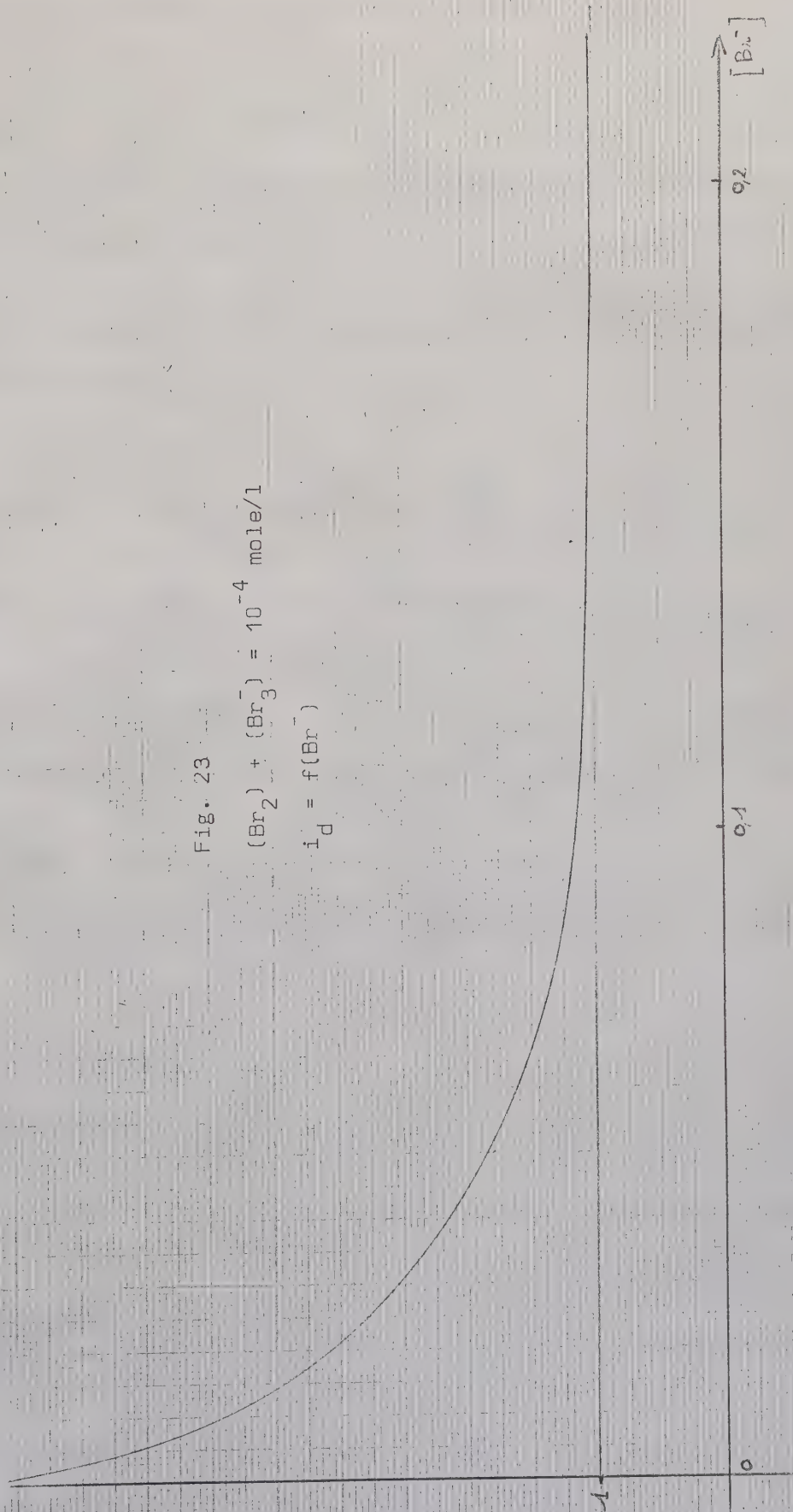


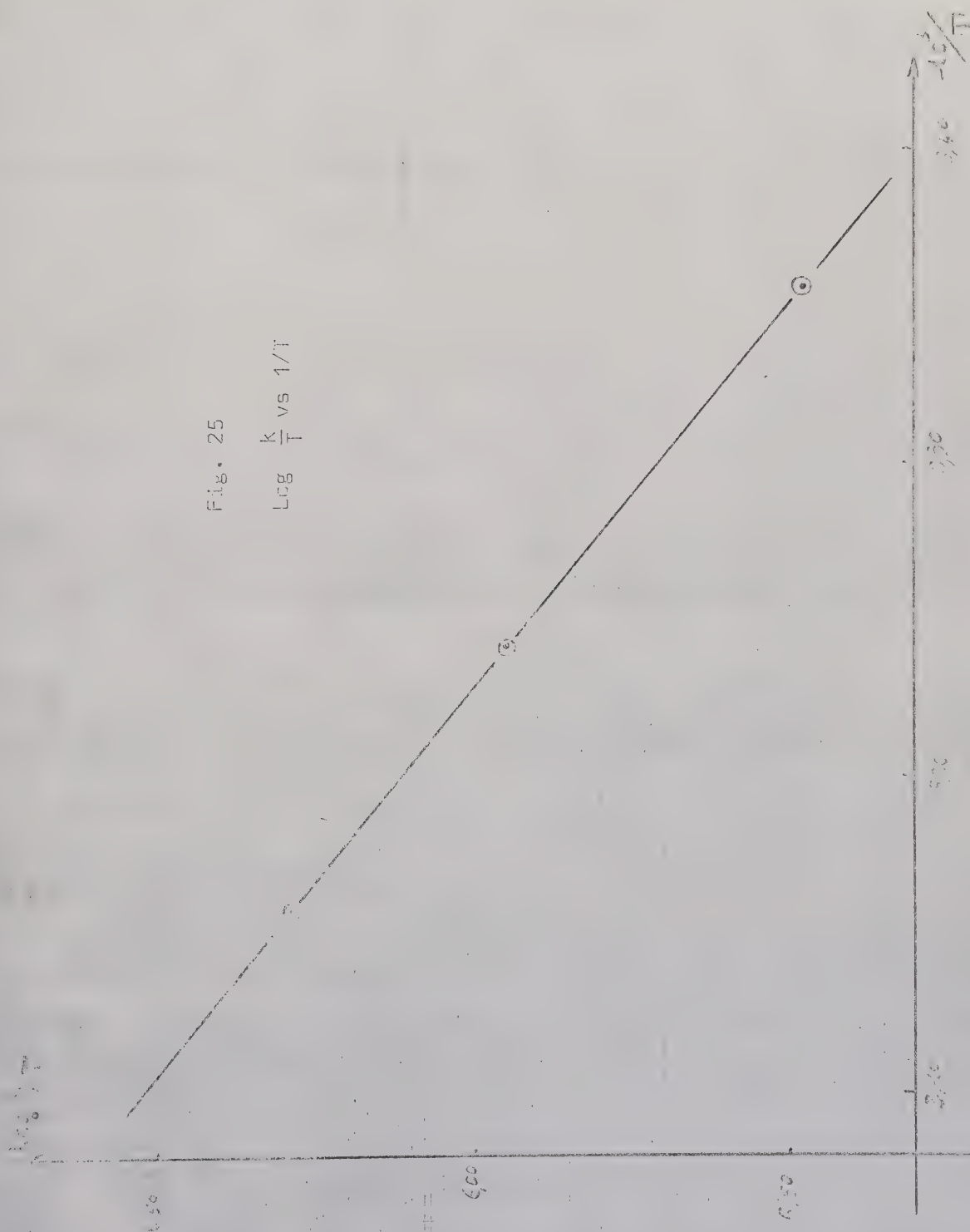
Fig. 23

$(Br_2) + (Br_3^-) = 10^{-4} \text{ mole/l}$

$i_d = f(Br^-)$

Fig. 25

$\log \frac{k}{T}$ vs $1/T$



$k(1+177[\text{Br}^-])$

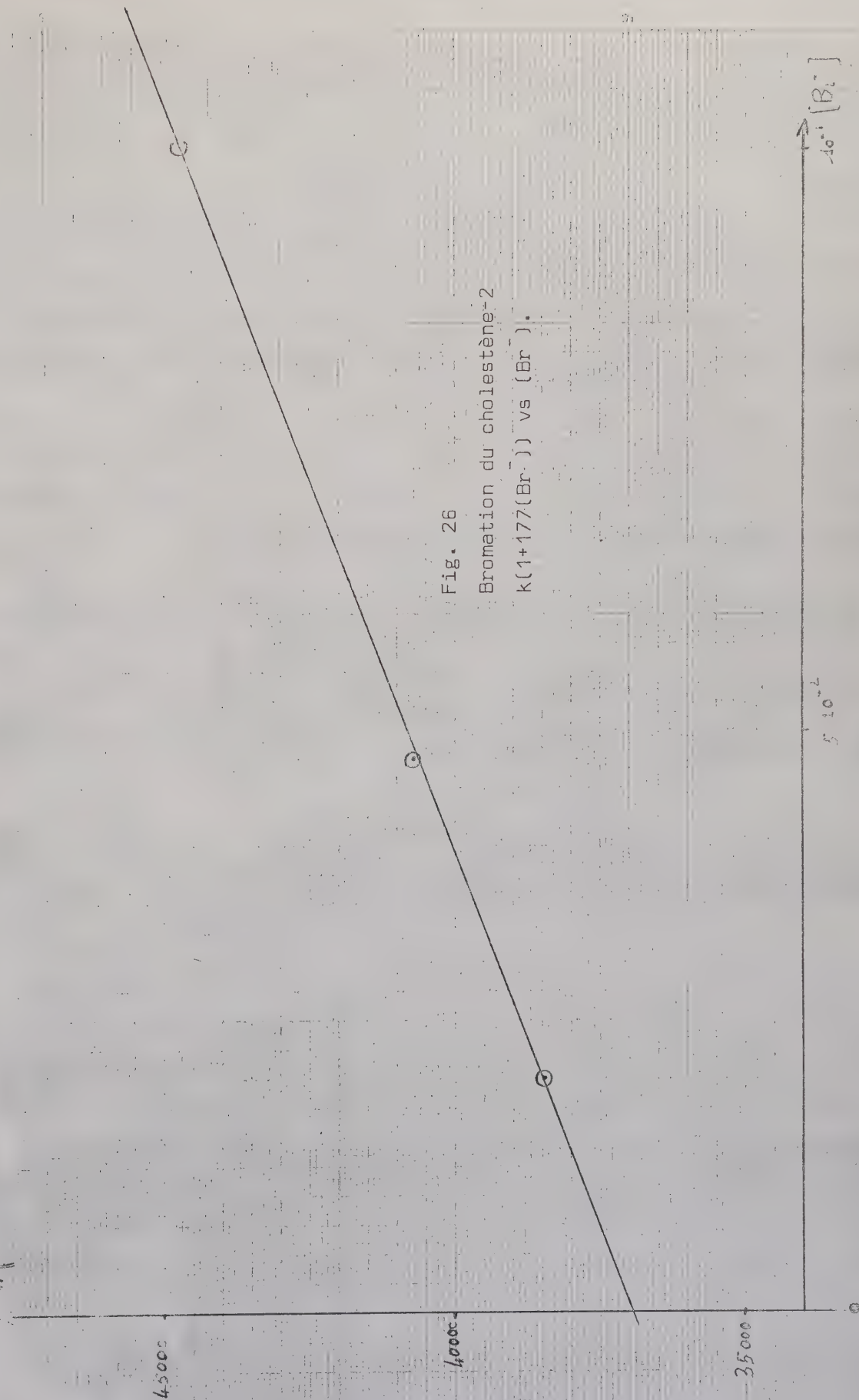


Fig. 26

Bromation du cholestène-2

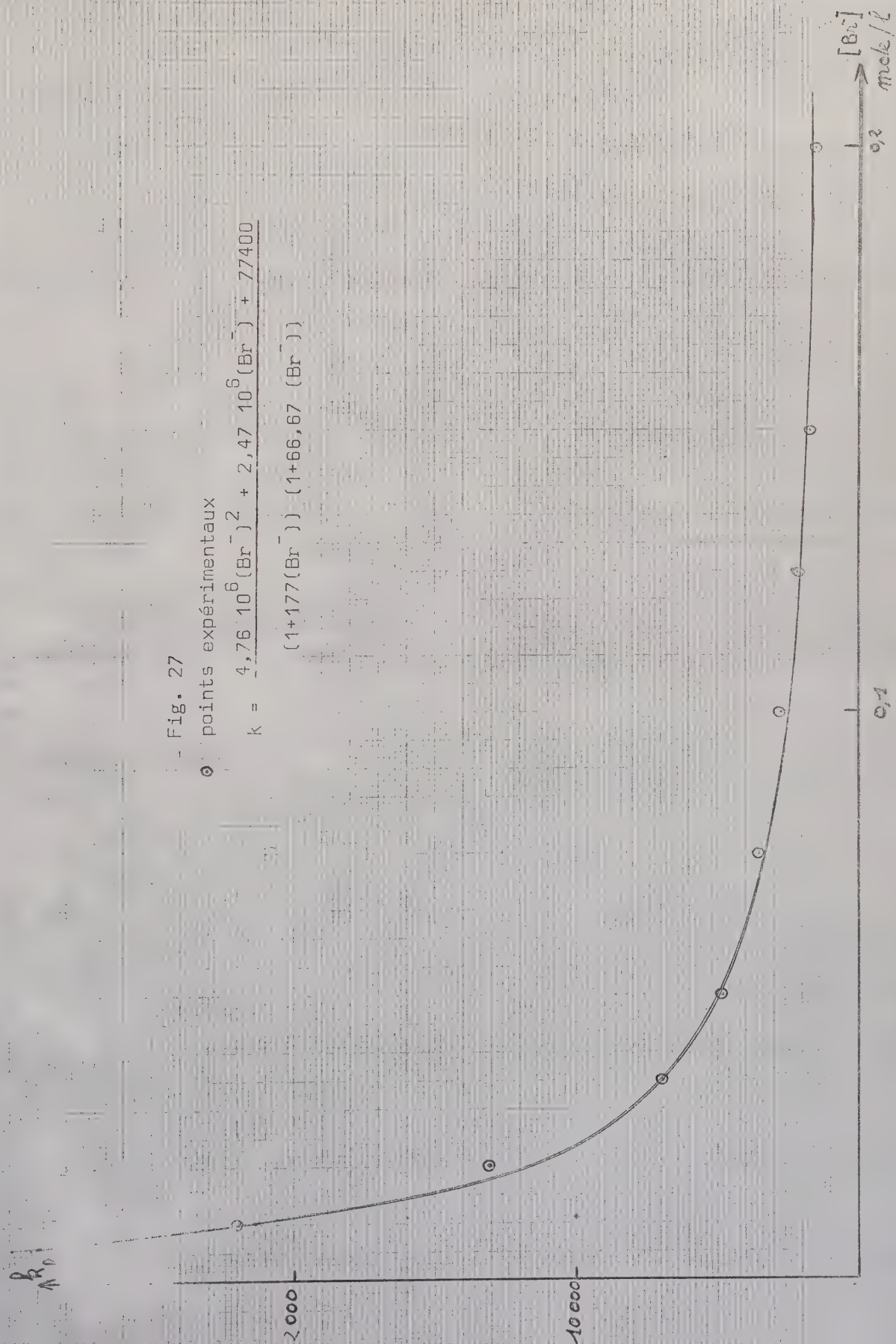
$k(1+177[\text{Br}^-])$ vs $[\text{Br}_2]$.

Fig. 27

points expérimentaux

$$k = \frac{4,76 \cdot 10^6 (\text{Br}^-)^2 + 2,47 \cdot 10^6 (\text{Br}^-) + 77400}{(1+177(\text{Br}^-)) (1+66,67 (\text{Br}^-))}$$

$$(1+177(\text{Br}^-)) (1+66,67 (\text{Br}^-))$$



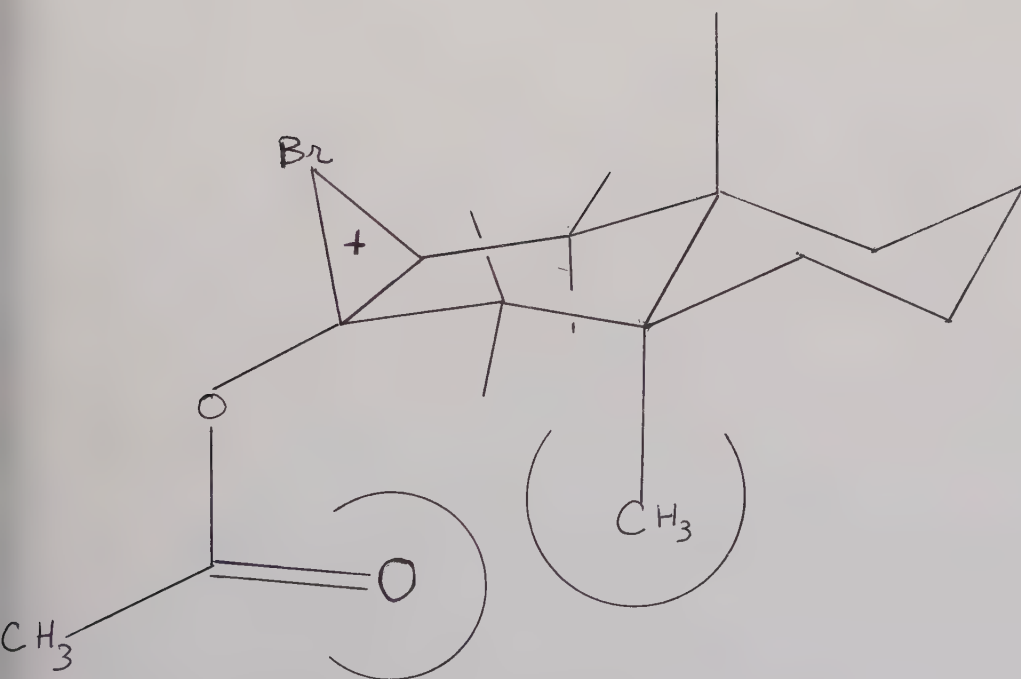
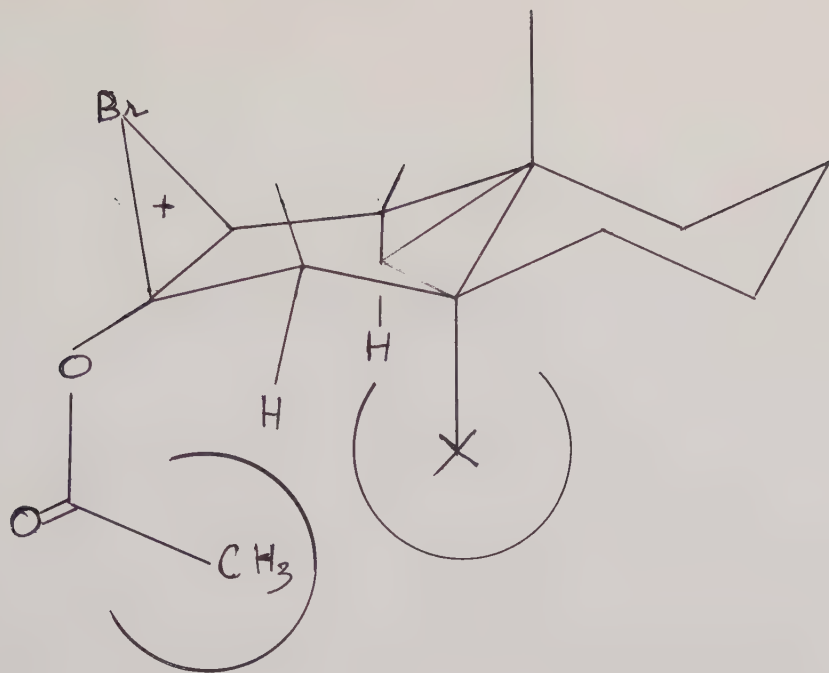


Fig. 28

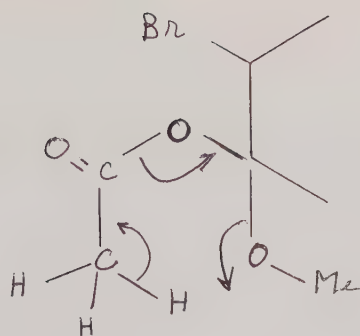


Fig. 29

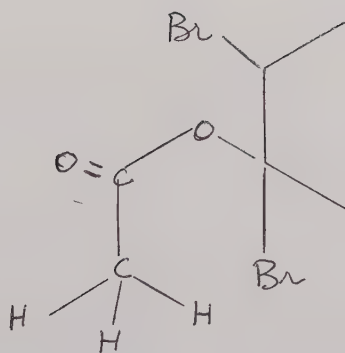


Fig. 30

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'ETAT

~~THESE~~ :

NOM : M. CALVET

Prénoms : Alain

né le 2/09/44 19... à BIZERTE

Dép^t : TUNISIE1ère THESE : "Influence de substituants situés à moyenne distance sur la
cinétique des réactions d'addition".

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :



Vu et Approuvé

PARIS, le 4 Octobre 1971

Le Président

de l'Université de PARIS VI

